

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Abrocitinib (Cibinqo<sup>®</sup>)*

PFIZER PHARMA GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

## **Modul 4 A**

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer  
Dermatitis bei Jugendlichen ab einem Alter von  
12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage  
kommen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik .....	30
4.2.1 Fragestellung .....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
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 .....	72
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
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.....	94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	95
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	95
4.3.1.3.1.1 Mortalität .....	98
4.3.1.3.1.2 Morbidität .....	100

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	146
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit .....	154
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	185
4.3.1.3.2.1	Mortalität .....	193
4.3.1.3.2.2	Morbidität .....	194
4.3.1.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	200
4.3.1.3.2.4	Verträglichkeit .....	201
4.3.1.3.2.5	Fazit zu den Subgruppenanalysen .....	206
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	207
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	207
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	207
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	207
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	208
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	208
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	208
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	211
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	211
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	211
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	211
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	212
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	213
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	213
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	214
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	215
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	215
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	215
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	216
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	216
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	216
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	217
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	217
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	217
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	217
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	219
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	233
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	233
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	233
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	233
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	234
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	234

4.6 Referenzliste.....	235
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>242</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>246</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>248</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>249</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>263</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>313</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung .....	21
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD - Evidenztransfer der Studie JADE DARE zu Woche 26.....	24
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung .....	34
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie JADE DARE.....	43
Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der Studie JADE TEEN.....	45
Tabelle 4-6: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	48
Tabelle 4-7: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte .....	57
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen für JADE DARE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-16: Hintergrundtherapie der Studie JADE DARE anhand der <i>Safety</i> -Population... ..	82
Tabelle 4-17: <i>Rescue</i> -Therapie der Studie JADE DARE anhand der <i>Safety</i> -Population .....	83
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen für JADE TEEN – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-19: Hintergrundtherapie der Studie JADE TEEN anhand der <i>Safety</i> -Population... ..	87
Tabelle 4-20: Behandlungsdauer der Studie JADE DARE anhand der <i>Safety</i> -Population.....	90
Tabelle 4-21: Behandlungsdauer der Studie JADE TEEN anhand der <i>Safety</i> -Population.....	93
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität .....	98
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschwere (EASI).....	101
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-30: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-32: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschwere (SCORAD).....	111
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-37: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-38: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-39: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-40: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts patientenberichtete Symptomatik (POEM) .....	121
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122

Tabelle 4-45: Beobachtungsdauer für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-46: Rücklaufquote für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-47: Beobachtungsdauer für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-48: Rücklaufquote für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) .....	130
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-53: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-54: Rücklaufquote für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-55: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-56: Rücklaufquote für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS) .	139
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-61: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-62: Rücklaufquote für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-63: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-64: Rücklaufquote für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI) .....	146
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-69: Beobachtungsdauer für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-70: Rücklaufquote für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-71: Beobachtungsdauer für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-72: Rücklaufquote für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-75: Operationalisierung der Endpunkte zu Verträglichkeit .....	154
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-77: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Verträglichkeit in RCT JADE DARE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-78: Beobachtungsdauer für die Endpunkt zu Verträglichkeit in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte zu Verträglichkeit aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-80: Häufige UE nach SOC und PT aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-82: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte zu Verträglichkeit aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-84: Häufige UE nach SOC und PT aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177



Tabelle 4-86: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	187
Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien JADE DARE und JADE TEEN .....	188
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	194
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Wirkstoff .....	195
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff .....	196
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Wirkstoff .....	197
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	198
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Juckreiz ( <i>Peak Pruritus</i> NRS) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	199
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Häufige UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	201
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Häufige UE nach PT Übelkeit aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff.....	203
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Spezifische UE Konjunktivitis zu Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff .....	206
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	208
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	209
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	209
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	210
Tabelle 4-102: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	210
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	212
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	213
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	213
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	214
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	216

Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-109: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD - Evidenztransfer der Studie JADE DARE zu Woche 26.....	221
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	233
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JADE DARE .....	264
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JADE TEEN .....	286
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JADE DARE .....	314
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JADE TEEN .....	324

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Abbildung 4-2: Studienschema der Studie JADE DARE .....	88
Abbildung 4-3: Studienschema der Studie JADE TEEN.....	91
Abbildung 4-4: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-75) zu Woche 12 .....	109
Abbildung 4-5: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-90) zu Woche 12 .....	109
Abbildung 4-6: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-100) zu Woche 12 .....	110
Abbildung 4-7: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-75) zu Woche 12.....	119
Abbildung 4-8: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-90) zu Woche 12.....	119
Abbildung 4-9: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-100) zu Woche 12.....	120
Abbildung 4-10: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit <i>POEM-Score</i> = 0-2) zu Woche 12 .....	128
Abbildung 4-11: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit <i>POEM-Score</i> = 0) zu Woche 12 .....	128
Abbildung 4-12: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des <i>Peak Pruritus NRS-Scores</i> um $\geq 4$ Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert) zu Woche 12.....	137
Abbildung 4-13: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus NRS-Score</i> = 0 oder 1) zu Woche 12 .....	137
Abbildung 4-14: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Gesundheitszustand (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung in der EQ-5D(-Y) VAS um $\geq 15$ Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert) zu Woche 12.....	145
Abbildung 4-15: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (Anteil der Patient:innen mit [C]DLQI-Score = 0 oder 1) zu Woche 12 .....	152
Abbildung 4-16: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (UE jeglichen Schweregrades) zu Woche 12.....	179

Abbildung 4-17: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Schwere UE) zu Woche 12 .....	179
Abbildung 4-18: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (SUE) zu Woche 12.....	180
Abbildung 4-19: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (UE, die zum Therapieabbruch führten) zu Woche 12.....	180
Abbildung 4-20: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) zu Woche 12 .....	181
Abbildung 4-21: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit) zu Woche 12 .....	181
Abbildung 4-22: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Untersuchungen: Abnahme der natürlichen Killerzellen) zu Woche 12.....	181
Abbildung 4-23: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Nervensystems) zu Woche 12.....	182
Abbildung 4-24: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen) zu Woche 12 .....	182
Abbildung 4-25: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) zu Woche 12.....	182
Abbildung 4-26: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Superinfektionen) zu Woche 12.....	183
Abbildung 4-27: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Herpes zoster) zu Woche 12.....	183
Abbildung 4-28: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Konjunktivitis) zu Woche 12.....	184
Abbildung 4-29: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Akne) zu Woche 12	184
Abbildung 4-30: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Follikulitis) zu Woche 12.....	184
Abbildung 4-31: Verlaufskurve für die mittlere prozentuale Änderung des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225

Abbildung 4-32: Verlaufskurve für die mittlere prozentuale Änderung des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Abbildung 4-33: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der <i>Peak Pruritus</i> NRS-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Abbildung 4-34: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit EASI-100 Ansprechen von <i>Baseline</i> bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	227
Abbildung 4-35: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit SCORAD-90 Ansprechen von <i>Baseline</i> bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Abbildung 4-36: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit SCORAD-100 Ansprechen von <i>Baseline</i> bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Abbildung 4-37: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus</i> NRS-Score = 0 oder 1 von <i>Baseline</i> bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Abbildung 4-38: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2 von <i>Baseline</i> bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Abbildung 4-39: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0 von <i>Baseline</i> bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Abbildung 4-40: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit DLQI-Score = 0 oder 1 von <i>Baseline</i> bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Abbildung 4-41: Flow-Chart der Studie JADE DARE.....	285
Abbildung 4-42: Flow-Chart der Studie JADE TEEN.....	312

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSA	Körperoberfläche ( <i>Body Surface Area</i> )
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CaPS	CDISC und Pfizer Standards
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDISC	<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID	Coronavirus-Krankheit ( <i>Coronavirus Disease</i> )
CRF	<i>Case Report Form</i>
CsA	Cyclosporin A
C-SSRS	<i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrome P450
d. h.	Das heißt
DFI	<i>Dermatitis Family Index</i>
dl	Deziliter
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EBV	Epstein Barr Virus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ED	Vorzeitiger Studienabbruch ( <i>Early Discontinuation</i> )
E-DMC	Externes Datenüberwachungskomitee ( <i>External Data Monitoring Committee</i> )
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EOT	Behandlungsende ( <i>End of Treatment</i> )
EQ-5D	<i>EuroQol Quality of Life 5 Dimensions</i>
EQ-5D-Y	<i>EuroQol Quality of Life 5 Dimensions Youth Scale</i>
etc.	<i>Et cetera</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FACS	Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung ( <i>Flourescence Activated Cell Sorting</i> )
FAS	<i>Full-Analysis-Set</i>
FHA	Filamentöses Hämagglutinin
FIM	Fimbriae Typ 2 und 3
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis ( <i>Good Clinical Practice</i> )
ggf.	Gegebenenfalls
GMFR	<i>Geometric Mean Fold Rise</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HBc	Hepatitis-B-Core
HBs	Hepatitis-B-Surface
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCRU	Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen ( <i>Health Care Resource Utilization</i> )
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICH	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IgG	Immunglobulin G
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IWR	<i>Interactive Web-based Response</i>
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LLQ	Untere Quantifizierungsgrenze ( <i>Lower Limit of Quantification</i> )
LS	Kleinste Quadrate ( <i>Least Squares</i> )
LTE	<i>Long-term Extension</i>
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
max	Maximal
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mg	Milligramm
MHP	Psychosoziale Fachkraft ( <i>Mental Health Professional</i> )
min	Minimal
mITT	Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i>
mIU	Tausend internationale Units
ml	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MMRM	Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen ( <i>Mixed Model Repeat Measures</i> )
MOS	<i>Medical Outcomes Study</i>
ms	Millisekunde
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NA	Nicht anwendbar
NB-UVB	Schmalband Phototherapie-UVB ( <i>Narrowband Ultraviolet B Light</i> )
NCT	<i>National Clinical Trial</i>



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NE	<i>Not Estimable</i>
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
oSCORAD	<i>Objective Scoring Atopic Dermatitis</i>
OTC	Rezeptfrei, nicht verschreibungspflichtig ( <i>Over-the-Counter</i> )
PEDS-FACIT-F	<i>Pediatric-Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PHQ-8	<i>Patient Health Questionnaire 8-Items</i>
PK	Pharmakokinetik
p.o.	<i>Peroral</i>
POEM	<i>Patient Oriented Eczema Measure</i>
PPAS	<i>Per-Protocol Analysis-Set</i>
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
PP-NRS	<i>Peak Pruritis Numerical Rating Scale</i>
PSAAD	<i>Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis</i>
PT	Bevorzugte Bezeichnung ( <i>Preferred Term</i> )
PtGA	<i>Patient Global Assessment</i>
QD	Täglich ( <i>quaque die</i> )
QFT-G	QuantiFERON®-TB <i>Gold In-Tube</i> Test
QTcF	Nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall ( <i>QT interval with Fridericia's correction</i> )
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i>
SAS	<i>Safety-Analysis-Set</i>
SBQ-R	<i>Suicidal Behaviors Questionnaire – Revised</i>
s.c.	Subkutan
SCORAD	<i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
Scr/WO	<i>Screening/ Washout</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TCI	Topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )
Tdap	Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und azellulären Keuchhusten ( <i>Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Combination Vaccine</i> )
TdP	Torsade de Pointes
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze der Norm ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
usw.	Und so weiter
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
VerfO	Verfahrensordnung
VHP	Europäisches freiwilliges Harmonisierungsverfahren ( <i>European Voluntary Harmonisation Procedure</i> )
vs.	Versus
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
z.B.	Zum Beispiel
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 4.4.2)

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

#### *Patientenpopulation*

Abrocitinib (Cibinqo®) ist indiziert zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

**Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD mit Abrocitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.**

#### *Intervention*

Die zu bewertende Intervention ist Abrocitinib gemäß den Angaben in der Fachinformation. Für Jugendliche wird eine 1-mal tägliche Gabe von 100 mg oder 200 mg Abrocitinib empfohlen (nähere Angaben siehe Fachinformation). Abrocitinib kann alleine oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei AD angewendet werden (1). Die begleitenden, topischen Therapien umfassen das Auftragen von Emollientien und/ oder von leichten bis mittelstark wirksamen topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCI) oder topischen Glukokortikosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS).

#### *Vergleichstherapie*

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Anwendungsgebiet von Abrocitinib die folgende zVT bestimmt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1):

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

Die Vergleichstherapie besteht aus der subkutanen (s.c.) Gabe von Dupilumab gemäß der Fachinformation (2, 3). Die Vergleichstherapie besteht somit für Jugendliche unter 60 kg aus einer Initialdosis von 400 mg Dupilumab (2 aufeinanderfolgende Injektionen zu je 200 mg) an Tag 1 und der anschließenden Gabe von 200 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen. Für Jugendliche ab 60 kg ist die Gabe einer Initialdosis von 600 mg Dupilumab (2 aufeinanderfolgende Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1 und eine anschließende Gabe von 300 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen empfohlen. Dupilumab kann mit oder ohne einer begleitenden, topischen Therapie mit TCS oder TCI angewendet werden. Die Anwendung der TCI sollte dabei auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

### **Endpunkte**

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten, die bereits die Grundlage für den Beschluss des G-BA zum Verfahren von Abrocitinib bei Erwachsenen bildeten (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-771). Es werden *Randomized Controlled Trial* (RCT) eingeschlossen.

### **Datenquellen**

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Abrocitinib wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (ClinicalTrials.gov, *International Clinical Trials Registry Platform* [ICTRP]) Suchportal der Weltgesundheitsorganisation [*World Health Organization*, WHO] und *European Union Clinical Trials Register* [EU-CTR]), sowie in bibliografischen Datenbanken (*Excerpta Medica Database* [EMBASE®], *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* [MEDLINE®] und *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Die Selektion der relevanten Studien wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und Diskrepanzen bei der Beurteilung im Konsens geklärt. Für alle im Rahmen dieser systematischen Recherche identifizierten Studien wurden die Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA, <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=>), das *Clinical Data* Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach zusätzlicher Evidenz durchsucht.

Im Rahmen dieser Suche wurde die Studie an Erwachsenen (JADE DARE) als einzige nutzenbewertungsrelevante Studie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Abrocitinib bestätigt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Studie JADE DARE im Rahmen eines Evidenztransfers für die Jugendlichen herangezogen. Da im Gegensatz zu den Studien JADE MONO 1 und JADE MONO 2 in der pivotalen Zulassungsstudie JADE TEEN eine Hintergrundtherapie analog zur Studie JADE DARE verabreicht wurde, liefert diese die beste verfügbare Evidenz für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Die ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie JADE TEEN dient der Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche Patientenpopulation. Die Studienberichte dieser Studien dienten als Hauptquellen, für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die für die Identifizierung von im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst und begründet.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patient:innen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Studienpopulation nicht dem Einschlusskriterium entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention	Therapie mit Abrocitinib (Cibinqo®, PF-04965842) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Abrocitinib (Cibinqo®, PF-04965842) gemäß der Zulassung	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/ oder TCI) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT:  Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/ oder TCI) gemäß der Zulassung	Festlegung der zVT durch den G-BA (4)
4	Endpunkte <sup>a</sup>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO (5)  Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer <sup>b</sup>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet laut G-BA
7	Publikationstyp <sup>c</sup>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , <i>Konferenz-Abstract</i> oder <i>-Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen (siehe Tabelle 4-24, Tabelle 4-27, Tabelle 4-35, Tabelle 4-43, Tabelle 4-51, Tabelle 4-59, Tabelle 4-67 und Tabelle 4-75) operationalisiert.

b: Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird vom G-BA für Studien zur Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen regelhaft gefordert. Zur Rechtfertigung eines Evidenztransfers können in der vorliegenden Nutzenbewertung auch Studien berücksichtigt werden, deren Studiendauer von der vom G-BA geforderten Mindestdauer abweichen.

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; RCT: *Randomized Controlled Trial*;  
TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide (*Topical Corticosteroids*);  
VerfO: Verfahrensordnung; z.B.: Zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Modul 4 A wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß Vorgaben in Anhang 4-F untersucht.

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, *double-dummy*, aktivkontrollierten Phase-III-Studie JADE DARE herangezogen, welche nach §5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen ist, um sie auf die Zielpopulation der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zu übertragen. Ein Evidenztransfer war notwendig, da die Studie an jugendlichen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD – JADE TEEN – placebokontrolliert war. Weiterhin werden im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln für chronische Erkrankungen nur Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen akzeptiert, wohingegen die Behandlungsdauer in der JADE TEEN 12 Wochen betrug. Die Studie JADE DARE war nicht Teil der initialen Einreichung bei der EMA und wurde erst nachträglich in das Studienprogramm für Abrocitinib aufgenommen, um den Anforderungen des G-BA an die Dauer von Studien zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen zu entsprechen. Die Studie schloss erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD ein, die gemäß Leitlinienkriterien für eine systemische Therapie infrage kamen und beinhaltet einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Dupilumab (Vorgangsnummer 2023-B-229 (4)). In beiden Behandlungsarmen der Studie konnten die Patient:innen eine Hintergrundtherapie mit einer nicht-medikamentösen AD-Therapie (z.B. Emollentien) sowie mit einer medikamentösen AD-Therapie (schwach bis mittelstark wirksame TCS/ TCI) verwenden. Mit einer für die Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen angemessenen Behandlungsdauer von 26 Wochen erlaubt die Studie eine Bewertung patientenrelevanter Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der vorliegenden Nutzenbewertung diente die ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie JADE TEEN der Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche

Patientenpopulation. Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer – hinreichende Ähnlichkeit der Pathogenese und des Krankheitsbilds, die identische zVT, das Fehlen von Effektmodifikationen durch das Alter in der Studie JADE DARE, sowie überwiegend hinreichend große Effekte in der Studie JADE TEEN – sind gegeben. Das Verzerrungspotenzial der Studie JADE DARE wurde als niedrig eingestuft.

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant. Sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Die Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung vorliegenden Studie JADE DARE ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchweg als hoch einzuschätzen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz für die jugendliche Patientenpopulation sowie des Evidenztransfers sind Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, als **Anhaltspunkt** zu bewerten.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

In der folgenden Tabelle 4-2 wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Abrocitinib gegenüber der zVT Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD mittels Evidenztransfer aufgezeigt. Es werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie JADE DARE zu Woche 26 dargestellt, die bereits die Grundlage für den Beschluss des G-BA zum Verfahren von Abrocitinib bei Erwachsenen bildeten (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-771). Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie infrage kommt, gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zVT Dupilumab.



Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD - Evidenztransfer der Studie JADE DARE zu Woche 26

Endpunkt	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0,6 % vs. 0 % -	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>EASI</b>		<b>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>
Verbesserung um $\geq 75$ %	70,2 % vs. 71,5 % RR = 0,98 [0,89; 1,08]; p = 0,6980	
Verbesserung um $\geq 90$ %	52,5 % vs. 47,1 % RR = 1,11 [0,96; 1,29]; p = 0,1472	
<b>Verbesserung um 100 %</b>	<b>21,8 % vs. 13,7 %</b> <b>RR = 1,59 [1,15; 2,20]; p=0,0046</b>	
<b>SCORAD</b>		
Verbesserung um $\geq 75$ %	41,99 % vs. 36,44 % RR = 1,15 [0,96; 1,38]; p = 0,1282	
<b>Verbesserung um <math>\geq 90</math> %</b>	<b>22,1 % vs. 14,3 %</b> <b>RR = 1,55 [1,13; 2,13]; p = 0,0067</b>	
<b>Verbesserung um 100 %</b>	<b>10,2 % vs. 6,0 %</b> <b>RR = 1,70 [1,02; 2,82]; p=0,0412</b>	
<b>POEM</b>		
<b>Gesamtscore = 0-2</b>	<b>29,6 % vs. 19,0 %</b> <b>RR = 1,56 [1,19; 2,03]; p = 0,0011</b>	
<b>Gesamtscore = 0</b>	<b>13,6 % vs. 7,1 %</b> <b>RR=1,92 [1,22; 3,01]; p=0,0049</b>	
<b>Peak Pruritus NRS</b>		
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	67,5 % vs. 62,9 % RR = 1,07 [0,96; 1,19]; p = 0,1978	
<b>Gesamtscore = 0-1</b>	<b>38,4 % vs. 31,2 %</b> <b>RR = 1,23 [1,01; 1,50]; p = 0,0425</b>	
<b>EQ-5D VAS</b>		
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte	3,6 % vs. 1,7 % RR = 2,20 [0,85; 5,71]; p = 0,1040	
<b>Lebensqualität</b>		
<b>DLQI</b>		<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
Gesamtscore = 0 oder 1	38,3 % vs. 31,6 % RR = 1,21 [0,99; 1,48]; p = 0,0603	

Endpunkt	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Gesamtraten</b>		<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
UE jeglichen Schweregrades (ergänzend)	74,0 % vs. 65,5 % RR = 1,13 [1,03; 1,24]; p = 0,0124	
Schwere UE	3,0 % vs. 2,2 % RR = 1,39 [0,56; 3,41]; p = 0,4763	
SUE	1,7 % vs. 1,6 % RR = 1,01 [0,33; 3,10]; p = 0,9885	
UE, die zum Therapieabbruch führten	2,5 % vs. 2,5 % RR = 1,01 [0,40; 2,51]; p = 0,9859	
<b>UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT</b>		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18,8 % vs. 20,8 % RR = 0,90 [0,67; 1,21]; p = 0,4911	
PT: COVID-19	4,1 % vs. 3,3 % RR = 1,26 [0,60; 2,65]; p = 0,5427	
<b>PT: Konjunktivitis</b>	<b>2,2 % vs. 9,6 % RR = 0,23 [0,11; 0,49]; p = 0,0001</b>	
<b>PT: Follikulitis</b>	<b>3,3 % vs. 0,8 % RR = 4,03 [1,15; 14,17]; p = 0,0296</b>	
PT: Herpes simplex	3,3 % vs. 1,4 % RR = 2,42 [0,86; 6,80]; p = 0,0936	
PT: Nasopharyngitis	3,9 % vs. 3,3 % RR = 1,18 [0,55; 2,51]; p = 0,6742	
PT: Oraler Herpes	2,5 % vs. 4,1 % RR = 0,60 [0,27; 1,36]; p = 0,2260	
PT: Infektion der oberen Atemwege	2,8 % vs. 2,5 % RR = 1,12 [0,46; 2,72]; p = 0,8022	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>19,3 % vs. 3,0 % RR = 6,42 [3,46; 11,91]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>PT: Übelkeit</b>	<b>19,3 % vs. 2,2 % RR = 8,82 [4,31; 18,07]; p &lt; 0,0001</b>	
PT: Erbrechen	3,0 % vs. 1,6 % RR = 1,85 [0,69; 4,95]; p = 0,2211	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,8 % vs. 1,4 % RR = 2,02 [0,70; 5,84]; p = 0,1962	
PT: Erschöpfung	2,8 % vs. 1,4 % RR = 2,02 [0,70; 5,84]; p = 0,1962	

Endpunkt	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC: Untersuchungen	10,5 % vs. 7,1 % RR = 1,47 [0,91; 2,37]; p = 0,1112	
PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3,9 % vs. 3,6 % RR = 1,09 [0,52; 2,28]; p = 0,8275	
<b>PT: Abnahme der natürlichen Killerzellen</b>	<b>2,8 % vs. 0,0 %</b> <b>RR = 20,19 [1,18; 344,43]; p = 0,0378</b>	
PT: SARS-CoV-2 positiv	4,1 % vs. 3,6 % RR = 1,16 [0,56; 2,41]; p = 0,6838	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	<b>15,2 % vs. 7,4 %</b> <b>RR = 2,05 [1,33; 3,18]; p = 0,0012</b>	
PT: Schwindelgefühl	2,8 % vs. 1,1 % RR = 2,52 [0,80; 7,96]; p = 0,1152	
<b>PT: Kopfschmerzen</b>	<b>13,0 % vs. 6,6 %</b> <b>RR = 1,97 [1,23; 3,16]; p = 0,0045</b>	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<b>16,9 % vs. 6,3 %</b> <b>RR = 2,67 [1,69; 4,22]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>PT: Akne</b>	<b>12,7 % vs. 2,7 %</b> <b>RR = 4,64 [2,38; 9,05]; p &lt; 0,0001</b>	
PT: Dermatitis atopisch	4,7 % vs. 3,8 % RR = 1,22 [0,61; 2,45]; p = 0,5666	
<b>Spezifische UE jeglichen Schweregrades</b>		
Superinfektionen	8,6 % vs. 6,0 % RR = 1,42 [0,84; 2,41]; p = 0,1912	
Herpes zoster	2,5 % vs. 0,6 % RR = 4,54 [0,99; 20,85]; p = 0,0520	
<b>Konjunktivitis</b>	<b>2,8 % vs. 10,7 %</b> <b>RR = 0,26 [0,13; 0,51]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>Akne</b>	<b>13,3 % vs. 3,0 %</b> <b>RR = 4,40 [2,32; 8,33]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>Follikulitis</b>	<b>3,0 % vs. 0,8 %</b> <b>RR = 3,70 [1,04; 13,14]; p = 0,0433</b>	
<p>Analysen mit signifikantem Gruppenunterschied wurden fett markiert.</p> <p>a: In den Analysen zur Morbidität und Lebensqualität wurde der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4). In den Analysen zur Verträglichkeit wurde der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode.</p> <p>COVID: Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measures</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); RR: Relatives Risiko; SARS-CoV-2: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>); vs.: Versus</p>		

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

### *Morbidität*

Die Kategorie Morbidität umfasst AD-relevante Endpunkte, wie Krankheitsschwere (*Eczema Area and Severity Index* [EASI], *Scoring Atopic Dermatitis* [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (*Patient-Oriented Eczema Measure* [POEM]), Juckreiz (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale* [NRS]) und Gesundheitszustand (*European Quality of Life Group 5 Dimensions Youth Scale* [EQ-5D-Y]) Visuelle Analogskala [*Visual Analogue Scale*, VAS]).

Eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT zeigte sich in der Studie JADE DARE zu Woche 26 in einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung des Schweregrades der AD gemessen anhand des EASI (EASI-100) sowie einer 90%igen und 100%igen Verbesserung des Schweregrades der AD gemessen anhand des SCORAD (SCORAD-90 und SCORAD-100). Darüber hinaus zeigte sich in der Studie JADE DARE für Abrocitinib gegenüber der zVT ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patient:innen, die zu Woche 26 (nahezu) beschwerdefrei waren, gemessen mit dem patientenberichteten Symptomfragebogen POEM (POEM-Score von 0-2 und 0) sowie dem *Peak Pruritus* NRS-Score (*Peak Pruritus* NRS-Scores von 0-1). Auch wurde eine vergleichbare Verbesserung des Gesundheitszustandes zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Auch wenn die langfristige Krankheitskontrolle im Mittelpunkt der AD-Therapie steht, sind auch kurzfristige Effekte geeignet, einen patientenrelevanten Zusatznutzen bei jugendlichen Patient:innen mit moderater bis schwerer AD zu zeigen. Erste Behandlungseffekte, wie z. B. die Verbesserung der Haut-Scores (EASI und SCORAD) und die Reduktion des Juckreizes traten sowohl bei den jugendlichen Patient:innen in der Studie JADE TEEN als auch bei den erwachsenen Patient:innen in der Studie JADE DARE mit Abrocitinib früher auf als mit Dupilumab. Dies wird durch deskriptive Analysen in der Studie JADE TEEN und durch statistisch signifikante und klinisch relevante Gruppenunterschiede bei der Veränderung der Haut-Scores und des *Peak Pruritus* NRS-Scores zugunsten von Abrocitinib zwischen Woche 2 und Woche 16 in der Studie JADE DARE belegt, die sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegeln (siehe Abbildung 4-31, Abbildung 4-32, Abbildung 4-33 und Anhang 4-G).

Innerhalb der Studie JADE TEEN zeigten sich für die Kategorie Morbidität überwiegend konsistente und große Effekte. Zudem zeigten die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte Krankheitsschwere (EASI, SCORAD) und patientenberichtete Symptomatik (POEM-Score von 0) zu Woche 12 eine homogene Datenlage.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Abrocitinib gegenüber Dupilumab aufgrund des statistisch signifikant größeren Anteils an Patient:innen mit einer deutlichen Reduktion der Krankheitsschwere und des signifikant höheren Anteils an Patient:innen, die eine Symptommfreiheit oder annähernde Symptommfreiheit erreichten, in der Kategorie Morbidität ein

**Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Abrocitinib zeigte im *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zu Woche 26 eine vergleichbare Verbesserung in der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der hoch wirksamen zVT Dupilumab. Demnach ergibt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

### ***Verträglichkeit***

In der Studie JADE DARE traten schwere unerwünschte Ereignisse (UE) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in beiden Behandlungsarmen selten auf; die entsprechenden Raten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Ebenso niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar war der Anteil der Patient:innen, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen. Die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades wurde zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Bei den beobachteten Unterschieden wurde von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen.

Bei den UE nach bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib bei den Endpunkten Übelkeit, Kopfschmerzen, Akne, Follikulitis und Abnahme der natürlichen Killerzellen sowie bei den entsprechenden Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Bei den UE handelte es sich um nicht schwere, nicht schwerwiegende Ereignisse, die mehrheitlich nicht zum Abbruch der Therapie führten, gut beherrschbar waren und somit keine Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen hatten. Für den Endpunkt Konjunktivitis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib. Die Häufigkeit der aufgetretenen UE in den einzelnen Kategorien zur Verträglichkeit waren insgesamt vergleichbar zwischen der erwachsenen und jugendlichen Population.

Innerhalb der Studie JADE TEEN zeigte sich für die Kategorie Verträglichkeit ein konsistentes und gutes Sicherheitsprofil. Zudem zeigten die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zu Woche 12 eine homogene Datenlage.

In der Kategorie Verträglichkeit lässt sich somit, aufgrund vergleichbarer, in beiden Behandlungsarmen Abrocitinib und Dupilumab niedriger Gesamtraten schwerer UE, SUE und der geringen und vergleichbaren Zahl an Therapieabbrüchen wegen UE, **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ableiten.

### ***Gesamtschau des medizinischen Zusatznutzens***

Mit Abrocitinib, als einem oral einzunehmenden Wirkstoff, steht eine wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zur Verfügung.

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) konnte in den Wirksamkeitsergebnissen durch die Behandlung mit Abrocitinib in der Studie JADE DARE eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt werden. Dieser besteht vor allem in einer Reduzierung des Schweregrades der AD und der damit einhergehenden spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der patientenberichteten Symptomatik, bei einer allgemein guten Verträglichkeit und einem bekannten und gut handhabbarem Sicherheitsprofil. Der G-BA legte dementsprechend im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren für Abrocitinib in der Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dupilumab fest. Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Ergebnisse der erwachsenen Population anhand der Studie JADE DARE im Rahmen eines Evidenztransfers auf die Zielpopulation der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD übertragen.

Ein Evidenztransfer war geeignet, da der Vergleich der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zu Woche 12 gleichgerichtete und überwiegend ähnlich starke Effekte in Endpunkten zu Morbidität sowie ein hinreichend ähnliches Sicherheitsprofil zeigte. Zudem zeigten sich innerhalb der Studie JADE TEEN überwiegend konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg. Da auch Pathogenese und Krankheitsbild der AD bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar sind, gibt es keine medizinische Rationale dafür, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit und somit der Zusatznutzen zu Woche 26 bei Erwachsenen nicht auch bei Jugendlichen besteht. Die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen sind somit auf die Jugendlichen übertragbar, da alle Kriterien für die Möglichkeit eines Evidenztransfers für die Endpunkte Krankheits schwere (EASI, SCORAD), patientenberichtete Symptomatik (POEM-Score von 0) und Verträglichkeit erfüllt sind.

Auf Basis der Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung, der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich daher für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab ableiten.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

**Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4 A ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD mit Abrocitinib (Cibinqo®) im Vergleich zur zVT Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.**

Abrocitinib wurde erstmalig am 09.12.2021 in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zugelassen (6). Die frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurde am 07.07.2022 mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeschlossen (7).

Die Zulassung für die Indikationserweiterung von Abrocitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, wurde am 21.03.2024 erteilt. Das vorliegende Nutzendossier umfasst die Zielpopulation der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

## Patientenpopulation

Abrocitinib ist indiziert zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen (1).

### *Klinische Eignungskriterien für eine Systemtherapie*

Die Therapie von Patient:innen mit moderaten bis schweren Ekzemen (Stufe 3) umfasst erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen in Kombination mit systemischen Therapien. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Einsatz von systemischen Therapien mit anderen erforderlichen Maßnahmen niedrigerer Stufen bei Patient:innen mit einem Krankheitsbild der Stufe 3 direkt erfolgen kann und nicht der stufenweise nacheinander eskalierenden Vortherapie bedarf (8). In der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Leitlinie zur AD wurden die klinischen Eignungskriterien einer Systemtherapie bei Jugendlichen präzisiert (8, 9).

Die allgemeinen Voraussetzungen für den Einsatz einer Systemtherapie bei Jugendlichen sind demnach ein Alter von  $\geq 12$  Jahren und eine klinisch gesicherte Diagnose der AD. Darüber hinaus müssen folgende klinische Eignungskriterien für eine systemische Therapie hinsichtlich der 3 Kategorien relevanter objektiver Schweregrad, relevante subjektive Belastung und fehlendes Therapieansprechen erfüllt sein (9).

Bei der Feststellung des objektiven Schweregrads der Erkrankung muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- globaler Schweregrad (*Physician Global Assessment, PGA*) von  $\geq 3$  auf einer 5-Punkte-Skala, *oder*
- EASI  $> 15$ , *oder*
- SCORAD  $> 40$ / *Objective Scoring Atopic Dermatitis (oSCORAD)*  $> 20$ , *oder*
- Therapierefraktär befallene Körperoberfläche (*Body Surface Area, BSA*)  $> 10\%$ , *oder*
- Therapierefraktäre Ekzeme an sensitiven/ sichtbaren Arealen, *oder*
- Hohe Frequenz von Schüben ( $> 10$  Schübe pro Jahr) unter derzeitiger Therapie

Die subjektive Belastung der Jugendlichen kann durch Messinstrumente der Lebensqualität oder des Juckreizes erfasst werden. Es muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- *Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)/ DLQI*  $> 10$ , *oder*
- Pruritus  $> 6$  (VAS oder NRS von 0-10), *oder*
- Relevante Störung des Nachtschlafs wegen Pruritus/ Ekzem,

Für das Vorliegen eines fehlenden Therapieansprechens muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Kein hinreichendes Ansprechen auf leitliniengerechte Lokalthherapie *oder*



- Keine Aussicht auf Erfolg mit ausschließlich lokalen Maßnahmen *oder*
- Jugendliche/r hat schon eine indizierte Systemtherapie ohne Erfolg erhalten (Kontraindikation/ kein Ansprechen/ Wirkverlust/ Nebenwirkung)

### Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Abrocitinib gemäß den Angaben in der Fachinformation. Für Jugendliche wird eine 1-mal tägliche Gabe von 100 mg oder 200 mg Abrocitinib empfohlen (nähere Angaben siehe Fachinformation). Abrocitinib kann alleine oder mit anderen Arzneimitteln zur topischen Anwendung bei AD angewendet werden (1). Die begleitenden, topischen Therapien umfassen das Auftragen von Emollientien und/ oder von leichten bis mittelstark wirksamen TCS oder TCI.

### Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Anwendungsgebiet von Abrocitinib die folgende zVT bestimmt (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1):

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

Die Vergleichstherapie besteht aus der s.c. Gabe von Dupilumab gemäß der Fachinformation (2, 3). Die Vergleichstherapie besteht somit für Jugendliche unter 60 kg aus einer Initialdosis von 400 mg Dupilumab (2 aufeinanderfolgende Injektionen zu je 200 mg) an Tag 1 und der anschließenden Gabe von 200 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen. Für Jugendliche ab 60 kg ist die Gabe einer Initialdosis von 600 mg Dupilumab (2 aufeinanderfolgende Injektionen zu je 300 mg) an Tag 1 und eine anschließende Gabe von 300 mg Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen empfohlen. Dupilumab kann mit oder ohne einer begleitenden, topischen Therapie mit TCS oder TCI angewendet werden. Die Anwendung der TCI sollte dabei auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

### Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgt die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten, die bereits die Grundlage für den Beschluss des G-BA zum Verfahren von Abrocitinib bei Erwachsenen bildeten (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-771):

Nutzendimension	Endpunkte
<b>Mortalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsschwere</li> <li>• Patientenberichtete Symptomatik</li> <li>• Juckreiz</li> <li>• Gesundheitszustand</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsspezifische Lebensqualität</li> </ul>
<b>Verträglichkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads</li> </ul>

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Schwere UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Darstellung nach SOC und PT</li> </ul> </li> <li>• Spezifische UE</li> </ul>
<p>PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

## Studientyp

Es werden RCT eingeschlossen.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein-/ Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patient:innen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen	Studienpopulation nicht dem Einschlusskriterium entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation
2	Intervention	Therapie mit Abrocitinib (Cibinqo®, PF-04965842) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit Abrocitinib (Cibinqo®, PF-04965842) gemäß der Zulassung	Gegenstand der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/ oder TCI) gemäß Zulassung	Keine Therapie mit der vom G-BA festgelegten zVT: Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/ oder TCI) gemäß der Zulassung	Festlegung der zVT durch den G-BA (4)
4	Endpunkte <sup>a</sup>	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit	Nicht patientenrelevante Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß §5 Absatz 2 VerfO (5) Verträglichkeit zur Schadensabwägung
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht interventionell sind	Studientyp mit höchster Ergebnissicherheit
6	Studiendauer <sup>b</sup>	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen	Empfohlene Mindeststudiendauer im Anwendungsgebiet laut G-BA
7	Publikationstyp <sup>c</sup>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , <i>Konferenz-Abstract</i> oder <i>-Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit). Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in den Tabellen (siehe Tabelle 4-24, Tabelle 4-27, Tabelle 4-35, Tabelle 4-43, Tabelle 4-51, Tabelle 4-59, Tabelle 4-67 und Tabelle 4-75) operationalisiert.

b: Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird vom G-BA für Studien zur Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung chronischer Erkrankungen regelhaft gefordert. Zur Rechtfertigung eines Evidenztransfers können in der vorliegenden Nutzenbewertung auch Studien berücksichtigt werden, deren Studiendauer von der vom G-BA geforderten Mindestdauer abweichen.

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; RCT: *Randomized Controlled Trial*;  
TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide (*Topical corticosteroids*);  
VerfO: Verfahrensordnung; z.B.: Zum Beispiel; 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.*

Es wurde eine umfassende, systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Abrocitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.

Die Suche nach relevanten Publikationen zu Abrocitinib im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, erfolgte am 15.02.2024 in den folgenden Literaturdatenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> der validierte und in den allgemeinen Methoden des Instituts für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (10) empfohlene Wong-Filter verwendet (11). Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Für die Identifikation der relevanten Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte am 15.02.2024 in folgenden Registern:

- ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>)
- ICTRP Suchportal der WHO (<https://trialsearch.who.int/>)
- EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)

Die Suchstrategien wurden entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Für die Identifikation der relevanten Studien wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Darüber hinaus erfolgte am 16.02.2024 in folgenden Datenbanken eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu dem zu bewertenden Wirkstoff Abrocitinib:

- *Clinical Data* Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp>)
- AMIce  
([https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/_node.html))

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

---

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

(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.*

Am 16.02.2024 erfolgte eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach dem zu bewertenden Wirkstoff Abrocitinib.

Es erfolgten keine Einschränkungen hinsichtlich der Kategorien Therapiegebiet, *Orphan Drug*-Status und Verfahrensstand. Zudem wurde eine generelle Suche mit dem Suchbegriff Abrocitinib über das Suchfeld der Internetseite des G-BA durchgeführt.

#### **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 in der bibliografischen Literaturrecherche, der Studienregistersuche und auf der Internetseite des G-BA identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) bewertet. Die identifizierten, potenziell relevanten Publikationen wurden anschließend auf Volltext-Ebene beurteilt. Die Bewertung wurde von 2 reviewenden Personen unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.



#### 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.*

Im vorliegenden Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossievorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein *Flow-*

---

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

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

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

Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Abrocitinib umfasst 2 Altersgruppen: Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Erwachsene und Jugendliche wurden im Rahmen des für die Nutzenbewertung relevanten Studienprogramms zu Abrocitinib in separaten Studien untersucht. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde für die Ableitung des Zusatznutzens die Studie an Erwachsenen (JADE DARE) im Rahmen eines Evidenztransfers für die Jugendlichen herangezogen, da es sich bei der pädiatrischen Studie um eine placebokontrollierte Studie handelt und die Behandlungsdauer mit 12 Wochen im Kontext der Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V als zu kurz betrachtet wird. Die ergänzende Darstellung der Ergebnisse der pädiatrischen Zulassungsstudie (JADE TEEN) dient der Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche Patientenpopulation. Die Voraussetzung für einen Evidenztransfer – hinreichende Ähnlichkeit der Pathogenese und des Krankheitsbilds, die identische zVT, das Fehlen von Effektmodifikationen durch das Alter in der Studie JADE DARE, sowie überwiegend hinreichend große Effekte in der Studie JADE TEEN – sind gegeben. Die Methodik des Evidenztransfers wird weiter unten in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind somit die Studien JADE DARE und JADE TEEN mit dem zu bewertenden Wirkstoff Abrocitinib.

### Patientencharakteristika

Anhand folgender, demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden die Patient:innen in den Studien beschrieben (siehe Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5):

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie JADE DARE

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
<b>Demografische Charakteristika der Patient:innen</b>	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	n MW (SD) Median (min-max)
Region	n (%) Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien Europa Asien Lateinamerika
Ethnie/ Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Andere
Gewicht (kg)	n MW (SD) Median (min-max)
Gewichtsgruppe	n (%) < 70 kg 70-100 kg > 100 kg
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
Erkrankungsdauer	n (%) < 26 Jahre ≥ 26 Jahre
Erkrankungsdauer-Gruppe	n (%) < 26 Jahre ≥ 26 Jahre

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße und Strata</b>
IGA-Score	n (%) Moderat (IGA=3) Schwer (IGA=4)
EASI-Score	MW (SD) Median (min, max)
EASI-Gruppe	n (%) 16-25 Punkte > 25 Punkte
Betroffene BSA (%)	MW (SD) Median (min, max)
Betroffene BSA (%) -Gruppe	n (%) 10-30 % > 30-50 % > 50 %
Peak Pruritus NRS-Score	MW (SD) Median (min, max)
Peak Pruritus NRS-Gruppe	n (%) 4-6 Punkte > 7 Punkte
SCORAD-Score	n MW (SD) Median (min-max)
Vorbehandlung mit Ciclosporin	n (%) Therapienaiv Vorbehandelt
Vorherige Medikation für atopische Dermatitis	n (%) Nur topische Medikation Systemische Medikation
BSA: Körperoberfläche ( <i>Body Surface Area</i> ); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; kg: Kilogramm; max: Maximal; min: Minimal; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patient:innen; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )	

Tabelle 4-5: Patientencharakteristika der Studie JADE TEEN

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
<b>Demografische Charakteristika der Patient:innen</b>	
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Alter (Jahre)	MW (SD) Median (min-max)
Altersgruppe (Jahre)	n (%) < 18 Jahre ≥ 18 <sup>a</sup>
Region	n (%) Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien Europa Asien Lateinamerika
Ethnie/ Abstammung	n (%) kaukasisch schwarz oder afroamerikanisch asiatisch indigene Völker Amerikas oder Alaskas Hawaiianer andere
Größe (cm)	n MW (SD) Median (min-max)
Gewicht (kg)	n MW (SD) Median (min-max)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n MW (SD) Median (min-max)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>	
Erkrankungsdauer (Jahre)	MW (SD) Median (min-max)
IGA-Score	n (%) moderat (IGA=3) schwer (IGA=4)
EASI-Score	n MW (SD) Median (min, max)

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Statistische Maße und Strata</b>
Betroffene BSA (%)	n MW (SD) Median (min, max)
Betroffene BSA (%)-Gruppe	n (%) 10-30 % > 30-50 % > 50 %
<i>Peak Pruritus NRS-Score</i>	n MW (SD) Median (min, max)
<i>Peak Pruritus NRS-Gruppe</i>	n (%) 4-6 Punkte > 7 Punkte
<i>Night Time Itch Scale</i>	n MW (SD) Median (min, max)
<i>PSAAD-Score</i>	n MW (SD) Median (min, max)
<i>SCORAD-Score</i>	n MW (SD) Median (min, max)
<i>CDLQI-Score</i>	n MW (SD) Median (min, max)
<i>HADS Subscore für Angst</i>	n MW (SD) Median (min, max)
<i>HADS Subscore für Depression</i>	n MW (SD) Median (min, max)
<i>POEM-Score</i>	n MW (SD) Median (min-max)
<i>PtGA-Score</i>	n (%) mild moderat schwer
<i>EQ-5D-Y VAS</i>	n MW (SD) Median (min, max)

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
PEDS-FACIT-F	n MW (SD) Median (min, max)
DFI	n MW (SD) Median (min, max)
Vorbehandlungen	n (%) keine Vorbehandlung topische Vorbehandlung Stark wirksame TCS Mittelstark bis schwach wirksame TCS TCS mit unbekannter Wirkstärke Crisaborol TCI Systemische Vorbehandlung Nicht biologische Wirkstoffe Kortikosteroide Ciclosporin Andere nicht biologische Wirkstoffe Vorbehandlung mit biologischen Wirkstoffen (ohne Dupilumab) Dupilumab Vorbehandlung operative und medizinische Prozeduren Autotransfusion Kryotherapie Hydrotherapie Lasertherapie Phototherapie UV-Lichttherapie
<p>a: Ein Patient in der Placebo-Gruppe ist <math>\geq 18</math> Jahre alt.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; BSA: Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>); CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; DFI: <i>Dermatitis Family Index</i>; cm: Zentimeter; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D-Y: <i>EuroQol Quality of Life 5 Dimensions Youth Scale</i>; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; max: Maximal; min: Minimal; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patient:innen; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PEDS-FACIT-F: <i>Pediatric-Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>; POEM: <i>Patient Oriented Eczema Measure</i>; PSAAD: <i>Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis</i>; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>); UV: Ultraviolett; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>)</p>	

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß §3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität,



gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Es handelt sich hierbei um patientenrelevante Endpunkte, die bereits die Grundlage für den Beschluss des G-BA zum Verfahren von Abrocitinib bei Erwachsenen bildeten (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-771).

Die dazu operationalisierten, patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-6 dargestellt. Die Argumentation zur Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-6: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
<b>Mortalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsschwere (EASI, SCORAD)</li> <li>• Patientenberichtete Symptomatik (POEM)</li> <li>• Juckreiz (<i>Peak Pruritus</i> NRS)</li> <li>• Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS)</li> </ul>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI)</li> </ul>
<b>Verträglichkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate</li> <li>• Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• Schwere UE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate</li> <li>• Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate</li> <li>• Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> </li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate</li> <li>• Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)</li> </ul> </li> <li>• Spezifische UE, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Superinfektionen</li> <li>• Herpes zoster</li> <li>• Konjunktivitis</li> <li>• Akne</li> <li>• Follikulitis</li> </ul> </li> </ul>

(C)DLQI: (*Children's*) *Dermatology Life Quality Index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EQ-5D(-Y): *European Quality of Life Group 5 Dimensions Youth Scale*; NRS: *Numerical Rating Scale*; POEM: *Patient-Oriented Eczema Measure*; PT: *Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)*; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; SOC: *Systemorganklasse (System Organ Class)*; SUE: *Schwerwiegendes UE*; UE: *Unerwünschtes Ereignis*; VAS: *Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)*

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der UE erhoben (Anzahl an Todesfällen).

## **Morbidität**

### ***EASI***

#### Operationalisierung

Im EASI werden das flächenhafte Ausmaß (1-9 %, 10-29 %, 30-49 %, 50-69 %, 70-89 % und 90-100 %) und die Intensität (keine [0], leichte [1], mäßige [2] und starke [3]) der Hautveränderungen in den 4 Körperbereichen Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremität und untere Extremität bestimmt. Betrachtet werden dabei die Symptome Erythem, Papulae/ Induration, Exkoration und Lichenifikation. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen BSA wird ein Gesamt-Score gebildet. Der EASI-Score kann Werte von 0-72 annehmen, wobei ein höherer Wert einem höheren Schweregrad entspricht (12).

Die Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschwere (EASI) erfolgte anhand der Anzahl der Patient:innen, die von Studienbeginn bis zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 75 % (EASI-75), 90 % (EASI-90) bzw. 100 % (EASI-100) erreichten. Darüber hinaus wurde die prozentuale Änderung des EASI vom Studienbeginn zu allen Beobachtungszeitpunkten bis hin zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) analysiert und grafisch dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In der Studie JADE DARE wurde der EASI zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 und in der Studie JADE TEEN zu Woche 2, 4, 8 und 12 erfasst.

#### Validität

Der EASI hat eine adäquate Validität, Ansprechbarkeit, interne Konsistenz, Intraobserver-Reliabilität und eine mittlere Interobserver-Reliabilität, jedoch eine unklare Interpretierbarkeit und Durchführbarkeit (13). In der AWMF-Leitlinie zur AD wird der EASI als validiertes Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsschwere empfohlen (8).

#### Patientenrelevanz

Der EASI ist ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades der AD durch das ärztliche Personal. Der EASI zählt als einer der besten und etabliertesten Instrumente zur Beurteilung der klinischen Anzeichen von AD. Er ist sowohl für die Diagnosestellung als auch

Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz (14). Der EASI wurde vom G-BA in bisherigen Verfahren im Anwendungsgebiet als patientenrelevant anerkannt (15, 16), da er die Veränderungen der für die AD relevanten Symptome Erythem, Papulae/ Induration, Exkoration sowie Lichenifikation der Haut untersucht. Laut G-BA sind im Anwendungsgebiet ein EASI-75-Ansprechen, ein EASI-90-Ansprechen sowie ein EASI 100-Ansprechen als patientenrelevante Therapieziele einzustufen (7, 17).

## **SCORAD**

### Operationalisierung

Im SCORAD wird der Schweregrad (keine [0], leichte [1], mäßige [2] und starke [3]) von 6 Symptomen (Erythem, Ödem/ Knötchenbildung, nässende Areale/ Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit nicht-betroffener Hautareale) durch das ärztliche Personal bestimmt (18). Von den Patient:innen selbst werden die Symptome Schlafstörungen und Juckreiz in den letzten 3 Tagen bzw. Nächten jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) erhoben. Aus den 3 Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD-Score kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen, wobei ein höherer Wert einem höheren Schweregrad entspricht (12, 19).

Die Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschwere (SCORAD) erfolgte anhand der Anzahl der Patient:innen, die von Studienbeginn bis zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 75 % (SCORAD-75), 90 % (SCORAD-90) bzw. 100 % (SCORAD-100) erreichten. Darüber hinaus wurde die prozentuale Änderung des SCORAD vom Studienbeginn zu allen Beobachtungszeitpunkten bis hin zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) analysiert und grafisch dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In der Studie JADE DARE wurde der SCORAD zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 und in der Studie JADE TEEN zu Woche 2, 4, 8 und 12 erfasst.

### Validität

Der SCORAD hat eine adäquate Validität, Ansprechbarkeit, Interobserver-Reliabilität und Interpretierbarkeit, jedoch eine unklare Intraobserver-Reliabilität (13). In der AWMF-Leitlinie zur AD wird der SCORAD als validiertes Messinstrument zur Erfassung des flächenhaften Ausmaßes und der Intensität der Hautveränderungen empfohlen (8).

### Patientenrelevanz

Der SCORAD ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des flächenhaften Ausmaßes und der Intensität der Hautveränderungen durch das ärztliche Personal. Es erfolgt die Beurteilung der Veränderungen der für die AD relevanten Symptome Erythem, Papulae/ Induration, nässende Areale/ Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit nicht-betroffener Hautareale sowie Juckreiz und Schlafstörungen auf einer patientenberichteten VAS. Eine Verbesserung im SCORAD stellt somit ein patientenrelevantes Therapieziel im Anwendungsgebiet dar. Der G-BA stufte eine 75%ige Verbesserung, eine 90%ige Verbesserung sowie eine 100%ige Verbesserung gegenüber dem *Baseline*-Wert in den

Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss zu Abrocitinib in der Indikation atopische Dermatitis bei Erwachsenen als patientenrelevant ein (20).

### ***Patientenberichtete Symptomatik (POEM)***

#### Operationalisierung

Die für die AD relevante Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) wird in dem Fragebogen für die vorangegangenen Woche erfasst. Die Häufigkeit wird wie folgt mit einem *Score* bewertet: 0 = an keinem Tag, 1 = an 1-2 Tagen, 2 = an 3-4 Tagen, 3 = an 5-6 Tagen, 4 = jeden Tag. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 28 annehmen, wobei ein höherer Wert einem häufigeren Auftreten der Symptome entspricht (19). Die Einzelitems (Fragen) können Werte von 0-4 annehmen.

Die Operationalisierung des Endpunkts patientenberichtete Symptomatik (POEM) erfolgte anhand der Anzahl der Patient:innen mit einem *POEM-Score* von 0-2 bzw. 0. Dieser entspricht einem normalem bis fast normalem Hautbild und wird daher als patientenrelevantes Therapieziel erachtet. Darüber hinaus wurde die Änderung des *PEOM-Scores* vom Studienbeginn zu allen Beobachtungszeitpunkten bis hin zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) analysiert und grafisch dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In der Studie JADE DARE wurde der POEM zu Woche 12, 16 und 26 und in der Studie JADE TEEN zu Woche 2, 4, 8 und 12 erfasst.

#### Validität

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2017 wurden u. a. die Messeigenschaften des POEM untersucht. Beim POEM wurde eine begrenzte Evidenz für eine gute interne Konsistenz, moderate Evidenz für eine gute Konstruktvalidität und für eine gute Responsivität festgestellt. Aufgrund schlechter methodischer Studienqualität bleibt die Test-Retest-Reliabilität unbekannt. Die gute Inhaltsvalidität wird durch moderate Evidenz unterstützt (21). In einer bevölkerungsbezogenen Querschnittsstudie mit 2.893 Erwachsenen, darunter 602 Erwachsene, die die *United Kingdom*-Diagnosekriterien für AD erfüllten, wurde der Schweregrad der AD mit dem POEM bewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass der POEM eine gute interne Konsistenz (Cronbachs Alpha = 0,86), gute konvergente Validität und gute Kriteriumsvalidität hatte, trotz der Berücksichtigung von Bodeneffekten (22). In der AWMF-Leitlinie zur AD wird der POEM als validiertes Messinstrument zur Beurteilung der Beeinträchtigungen durch eine AD empfohlen (8).

#### Patientenrelevanz

Der POEM ist ein patientenberichtetes und validiertes Instrument zur Beurteilung der Beeinträchtigungen durch die AD. Anhand des POEM wird die Häufigkeit der Symptomatik von den Patient:innen selbst berichtet. Der Endpunkt ist daher als patientenrelevant anzusehen. Die Patientenrelevanz des POEM wurde zudem bereits vom G-BA im Anwendungsgebiet akzeptiert (15, 16, 20).

### ***Juckreiz (Peak Pruritus NRS)***

#### Operationalisierung

Die *Peak Pruritus* NRS ist eine Skala, auf der die Patient:innen die maximale Stärke des Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden bewertet, wobei ein Wert von 0 keinem Juckreiz und ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entspricht.

Die Operationalisierung des Endpunkts Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) erfolgte anhand der Anzahl der Patient:innen, die eine Verbesserung (Reduktion) um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert erreichen sowie der Anzahl der Patient:innen mit einem *Peak Pruritus* NRS-Score von 0 oder 1. Eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte gilt als relevante Veränderung (23), wie auch ein Gesamtscore von 0 oder 1, der einen symptomlosen oder fast symptomlosen Zustand widerspiegelt. Darüber hinaus wurde die Änderung des *Peak Pruritus* NRS-Scores vom Studienbeginn zu allen Beobachtungszeitpunkten bis hin zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) analysiert und grafisch dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In der Studie JADE DARE wurde der *Peak Pruritus* NRS zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 und in der Studie JADE TEEN zu Tag 2-15 und Woche 4, 8 und 12 erfasst.

#### Validität

Das für die AD relevante Symptom Juckreiz wurde mittels der *Peak Pruritus* NRS erfasst, welche von den Patient:innen selbst berichtet wurden. In einer *Mixed-Methods*-Studie mit Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) und Jugendlichen (12-17 Jahre) mit klinisch bestätigter AD wurde die Validität des *Peak Pruritus* NRS untersucht. Die *Peak Pruritus* NRS erwies sich dabei als valides, zuverlässiges und sensibles Instrument zur Erfassung von Juckreiz bei AD (24). Weitere Untersuchungen zeigten zudem eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität sowie eine genaue Erfassung der Intensität des schlimmsten Juckreizes (23).

#### Patientenrelevanz

Juckreiz zählt zu dem häufigsten, am meisten belastenden und einschränkenden Symptom bei Hauterkrankungen. Die Intensität des Juckreizes ist mit Beeinträchtigungen in vielen Lebensbereichen, wie reduzierter Schlafqualität und Arbeitsproduktivität, sowie Depressionen und Suizidalität verbunden (25). Juckreiz wird aufgrund der starken Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet (15, 16, 20).

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS)***

#### Operationalisierung

Den für die AD relevanten Gesundheitszustand schätzen die Patient:innen auf einer Skala von 0-100 ein, wobei 0 den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und 100 den denkbar besten Gesundheitszustand widerspiegelt (26).

Die Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS) erfolgte anhand der Anzahl der Patient:innen, die eine Verbesserung (Reduktion) um  $\geq 15$  % der Skalenspannweite der EQ-5D(-Y) VAS gegenüber dem *Baseline*-Wert erreichen. Eine

Veränderung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite der EQ-5D(-Y) VAS entspricht einer Veränderung um  $\geq 15$  Punkte und gilt somit als relevant (10). Darüber hinaus wurde die Änderung der EQ-5D(-Y) VAS vom Studienbeginn zu allen Beobachtungszeitpunkten bis hin zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) analysiert und grafisch dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In der Studie JADE DARE wurde der EQ-5D(-Y) VAS zu Woche 12, 16 und 26 und in der Studie JADE TEEN zu Woche 2, 4, 8 und 12 erfasst.

### Validität

In einer systematischen Literaturübersicht wurde die Reliabilität, Validität und Responsivität des EQ-5D bei Patient:innen mit Hauterkrankungen untersucht. Insgesamt wurde die Validität und Responsivität des EQ-5D bei Patient:innen mit Hauterkrankungen als gut befunden (27). Auch für den EQ-5D-Y, der als verständlicheres und für Kinder und Jugendliche geeigneteres Instrument von der EuroQol-Gruppe eingeführt wurde, wurde die Reliabilität, Validität und Responsivität in einer systematischen Literaturübersicht untersucht. Die vorhandene Evidenz unterstützt die Verwendung des deskriptiven EQ-5D-Y Systems und der EQ-5D-Y VAS bei Kindern und Jugendlichen (28).

### Patientenrelevanz

Die VAS des Fragebogens EQ-5D(-Y) ist ein etabliertes, validiertes und patientenberichtetes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustands. Anhand der EQ-5D(-Y) VAS wird der Gesundheitszustand von den Patient:innen selbst berichtet. Der Endpunkt ist daher als patientenrelevant anzusehen. Die Patientenrelevanz des EQ-5D VAS wurde zudem bereits vom G-BA im Anwendungsgebiet akzeptiert (15, 16, 20).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI)***

#### Operationalisierung

Der (C)DLQI umfasst 10 Items (Fragen), die sich auf Beeinträchtigungen der befragten Personen in den vergangenen 7 Tagen beziehen und von den Patient:innen selbst beantwortet werden. Die Items werden den folgenden 6 Subskalen zugeordnet: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/ Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Dabei werden die Items auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet (0: gar nicht, 1: etwas, 2: stark, 3: sehr stark). Der (C)DLQI-Score berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte und kann Werte von 0-30 annehmen, wobei ein höherer Wert einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität entspricht (29–32).

Die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI) erfolgte anhand der Anzahl der Patient:innen mit einem (C)DLQI-Score von 0 oder 1. Ein Gesamtscore im (C)DLQI von 0 oder 1 entspricht keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität und wird daher als patientenrelevantes Therapieziel erachtet (15, 16, 20). Darüber hinaus wurde die Änderung des (C)DLQI-Scores vom Studienbeginn zu allen Beobachtungszeitpunkten bis hin zu Woche 26 (JADE DARE) bzw. Woche 12 (JADE TEEN) analysiert und grafisch

dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4). In der Studie JADE DARE wurde der DLQI zu Woche 2, 12, 16, 20 und 26 und der CDLQI der Studie JADE TEEN zu Woche 2, 4, 8 und 12 erfasst.

### Validität

In einer prospektiven Studie, die in einer dermatologischen Praxis mit 340 Erwachsenen durchgeführt wurde, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des DLQI bewertet. Der DLQI zeigte gute Inhaltsvalidität, gute interne Konsistenz (Cronbachs Alpha = 0,89) und Konstruktvalidität sowie Responsivität bei der Beurteilung von AD bei Erwachsenen und war für den Einsatz in klinischen Studien und der Praxis geeignet. Es gab keine Boden- oder Deckeneffekte für die Gesamt-Scores (33). Auch für den CDLQI zeigte eine Studie zur Erstellung und Validierung eines einfachen praktischen Fragebogens für die Verwendung bei Kindern gute Ergebnisse (30). In der AWMF-Leitlinie zur AD wird der DLQI als validiertes Messinstrument zur Ermittlung der Lebensqualität bei Patient:innen mit AD empfohlen (8).

### Patientenrelevanz

Beim (C)DLQI handelt es sich um einen validierten und patientenberichteten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patient:innen (DLQI) sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren ([C]DLQI) mit dermatologischen Erkrankungen. Der (C)DLQI wird von den Patient:innen selbst berichtet und wurde vom G-BA im Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet (15, 16, 20).

### **Verträglichkeit**

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von UE nachgewiesen werden.

### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff I neben der intendierten Hauptwirkung (34). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

### Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofil ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (*Good Clinical Practice* [GCP], *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* [ICH] E6) berichtet (35). Hierfür werden alle vom Patient:innen spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* [MedDRA]) die wissenschaftliche Auswertung. Die UE wurden in der Studie JADE DARE und JADE TEEN standardmäßig nach der GCP erhoben und gemäß MedDRA Version 24.0 kodiert.

### Patientenrelevanz

Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patient:innen neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die die Patient:innen unmittelbar erleben und berichten. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (10). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA §3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (5).

### Operationalisierung

Die Erhebung der UE erfolgte in den Studien JADE DARE und JADE TEEN ab Studienbeginn und für Patient:innen, die nicht in die Erweiterungsstudie eingeschlossen wurden, bis hin zu 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (*Safety Follow-up*).

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte, wurden für die Studien JADE DARE und JADE TEEN die folgenden Endpunkte dargestellt:

- UE jeglichen Schweregrades
  - Gesamtrate
  - Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.
- Schwere UE
  - Gesamtrate
  - Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.
- SUE
  - Gesamtrate
  - Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE, die zum Therapieabbruch führten
  - Gesamtrate
  - Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)



- Spezifische UE, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend):
  - Superinfektionen (definiert als Infektionen, die > 2 Wochen mit antibiotischen, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt wurden)
  - Herpes zoster (definiert durch *Customized MedDRA-Queries*)
  - Konjunktivitis (definiert durch eine detaillierte Erfassung im *Case Report Form* [CRF])
  - Akne (definiert durch eine detaillierte Erfassung im CRF)
  - Follikulitis (definiert durch eine detaillierte Erfassung im CRF)

Ergebnisse zu UE jeglichen Schweregrades, schwere UE und SUE ohne Progressionsereignisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Bewertung der Intensität bzw. des Schweregrades der UE erfolgte in den Studien JADE DARE und JADE TEEN durch das ärztliche Prüfpersonal nach standardisierten Kriterien und war folgendermaßen definiert (36):

- Nicht schwere UE umfassten die Ereignisse, die als mild und moderat bewertet wurden:
  - Mild: Ein Ereignis, das von den Teilnehmenden leicht toleriert werden konnte, minimales Unbehagen verursachte und die alltäglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigte.
  - Moderat: Ein Ereignis, das hinreichende Beschwerden verursachte und die alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigte.
- Schwere UE, waren Ereignisse, die die Ausübung von alltäglichen Aktivitäten verhinderten.

### **Auswertung der Endpunkte**

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in den Studien JADE DARE und JADE TEEN gemäß statistischem Analyseplan (SAP) basierend auf dem modifizierten *Intention-to-Treat-Analysis-Set* (mITT) und die Auswertung der UE erfolgte auf Basis des *Safety-Analysis-Set* (SAS). Das mITT beinhaltete alle randomisierten Patient:innen aus dem *Full-Analysis-Set* (FAS), die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, und zu *Baseline* das entsprechende *Response*-Kriterium der Responderanalyse erreicht haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der randomisierten Behandlungszuteilung. Das SAS umfasste alle Patient:innen, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie.

Die Responderanalysen der patientenberichteten Endpunkte (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden auf Basis des mITT durchgeführt. Die Verlaufsbeobachtungen basierten auf dem FAS.

Im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4 A werden die in Tabelle 4-7 angegebenen Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-7: Übersicht der Analysen für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Binär	Verlaufsbeobachtungen <sup>a</sup>
EASI	•	•
SCORAD	•	•
POEM	•	•
<i>Peak Pruritus</i> NRS	•	•
EQ-5D(-Y) VAS	•	•
(C)DLQI	•	•
Verträglichkeit	•	-
<p>•: Durchgeführte Analyse. -: Nicht durchgeführte Analyse  a: Die Verlaufsbeobachtungen werden als Sensitivitätsanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 4.2.5.4).  (C)DLQI: (<i>Children's</i>) <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>;  EQ-5D(-Y): <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions (Youth Scale)</i>; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>;  POEM: <i>Patient Oriented Eczema Measure</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)</i></p>		

### **Binäre Endpunkte**

Für die binären Endpunkte Krankheitsschwere (EASI, SCORAD), patientenberichtete Symptomatik (POEM), Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS), Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS), krankheitsspezifische Lebensqualität ((C)DLQI) und Verträglichkeit zeigt die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Studienteilnehmenden, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmenden mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Für die Responderanalysen wurde der *Estimand 1 (Composite Estimand)* angewendet. Beim *Estimand 1* wurden die beiden *Intercurrent Events* Therapieabbruch aus jeglichem Grund (JADE DARE und JADE TEEN) und Verwendung einer *Rescue*-Therapie (JADE DARE) als *Non-Response* betrachtet. Der Behandlungseffekt wird durch das relative Risiko (RR) mit jeweiligem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt (Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach der Variable Krankheitsschwere zu *Baseline (Investigator's Global Assessment (IGA) = 3* versus *IGA = 4*)). Zusätzlich wird das *Odds Ratio* (OR) und die Absolute Risikoreduktion (RD) mit dem jeweiligen 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt.

### **Verlaufsbeobachtungen**

Für die Sensitivitätsanalysen der Endpunkte Krankheitsschwere (EASI, SCORAD), patientenberichtete Symptomatik (POEM), Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS), Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS) und krankheitsspezifische Lebensqualität ((C)DLQI) (siehe Abschnitt 4.2.5.4) wurden gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM)-Analysen durchgeführt und tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmenden, Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD)

und der Methode der kleinsten Quadrate (*Least-Squares, LS*)-*Mean* mit Standardfehler (*Standard Error, SE*) zu Studienbeginn (*Baseline*) und zu jedem Beobachtungszeitpunkt pro Behandlungsgruppe dargestellt. In den Analysen zur mittleren Änderung wurde der *Estimand 2 (Hypothetical Estimand)* betrachtet, wonach Werte nach dem Auftreten eines *Intercurrent Events* auf *Missing* gesetzt und im Rahmen des MMRM berücksichtigt wurden. Der Behandlungseffekt wurde durch die *LS-Mean*-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 95 %-KI und p-Wert quantifiziert. Das MMRM mit unstrukturierter Kovarianz-Matrix beinhaltete gemäß SAP die festen Effekte Behandlung, Visite und die Interaktion *Visite\*Behandlung* sowie den entsprechenden *Baseline*-Wert und Krankheitsschwere zu *Baseline* als Kovariaten. Um bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD, *Hedges'g*) und der präspezifizierten Ausgangsanalyse im Studienbericht zu wahren, wurden auch bei der Berechnung der SMD die adjustierten Schätzer aus dem entsprechenden Modell verwendet. Fehlende Werte wurden für die maßgeblichen Analysen nicht ersetzt.

### ***Evidenztransfer der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche***

Im Rahmen der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 sollen laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer klinische Studien an Kindern und Jugendlichen nur durchgeführt werden, wenn die Fragestellung nicht oder nur unzureichend durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen beantwortet werden kann (37). Dies bedeutet, dass auf Basis der besonderen Schutzbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen und unter der Berücksichtigung der ethischen Grundsätze für diese vulnerable Patientengruppe keine unnötigen klinischen Prüfungen durchgeführt werden sollen (38, 39). Gemäß dem *Reflection Paper on the Use of Extrapolation in the Development of Medicines for Paediatrics* der EMA (40) ist es anhand eines Evidenztransfers möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. In der aktuellen AM-NutzenV ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (41).

Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Abrocitinib umfasst die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Die vom G-BA im Anwendungsgebiet festgelegte zVT ist die systemische Therapie Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/ oder TCI). Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der jugendlichen Patientenpopulation wird im vorliegenden Nutzendossier die randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie JADE TEEN herangezogen. In der Studie JADE TEEN wurde in einer 12-wöchigen Behandlungsphase Abrocitinib mit Placebo und einer Hintergrundtherapie bestehend aus Emollientien, TCS oder TCI verglichen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die relevante randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie JADE DARE für die erwachsene Patientenpopulation untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib gegenüber der zVT Dupilumab. Beide Behandlungsgruppen erhielten in der 26-wöchigen Behandlungsphase eine begleitende Hintergrundtherapie und eine *Rescue-*

Therapie nach Bedarf. Die Basis für den Evidenztransfer der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib gegenüber der zVT Dupilumab bildet somit die Studie JADE DARE. Sie stellt die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Abrocitinib im Vergleich zur zVT Dupilumab bei Erwachsenen dar. Anhand der folgenden Kriterien zur Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen der EMA (40, 42) sowie den Anforderungen gemäß des G-BA für einen Evidenztransfer (16) wird die Durchführbarkeit des Evidenztransfers bewertet.

*Der Wirkmechanismus von Abrocitinib ist vergleichbar*

Wie in Modul 2 (Abschnitt 2.1.2) dargestellt, zeigte der JAK1-Inhibitor Abrocitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD den gleichen Wirkmechanismus bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren. Auf Basis der verfügbaren Evidenz gibt es keinen Hinweis auf einen unterschiedlichen Wirkmechanismus zwischen der jugendlichen und erwachsenen Patientenpopulation.

*Das Erkrankungsbild von Jugendlichen und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ist vergleichbar*

In Modul 3 A wurde die Pathogenese sowie der Krankheitsverlauf für das vorliegende Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren beschrieben. Hierbei wurde die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes bei Erwachsenen und Jugendlichen festgestellt. Zudem wurden die Pathogenese und das Erkrankungsbild der mittelschweren bis schweren AD bereits vom IQWiG und G-BA als hinreichend ähnlich bei Erwachsenen und Jugendlichen bewertet (16, 43).

*Die zVT ist bei Jugendlichen und Erwachsenen identisch*

Der G-BA legte in seinen Niederschriften vom 28.06.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-183-z [2020-B-164; 2020-B086-z; 2019-B-159]) (44) und 30.11.2023 (Vorgangsnummer 2023-B-229) (4) Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/ oder TCI) als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Abrocitinib zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, fest. Die zVT ist für die Erwachsenen und Jugendlichen somit identisch.

*Ein Zusatznutzen liegt bei den Erwachsenen vor*

Auf Basis der Studie JADE DARE wurde im Nutzenbewertungsverfahren von Abrocitinib für die erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (7).

*Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib sind bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar*

Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren wurden Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und

JADE TEEN zu Woche 12 mit Hilfe des Cochran's Q-Tests durchgeführt. Für UE nach SOC und PT wurden Heterogenitätstest nur durchgeführt, wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Woche 26 statistisch signifikant war. Bei einem p-Wert des Tests größer als 0,05 wurde von Homogenität ausgegangen.

Der Vergleich der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zeigte gleichgerichtete und überwiegend ähnlich starke Effekte in den Wirksamkeitsendpunkten sowie ein hinreichend ähnliches Sicherheitsprofil. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib sind somit bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

### *Fazit*

Für die Nutzenbewertung von Abrocitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, liegen aus der Studie JADE DARE Daten im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT Dupilumab zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Verträglichkeit vor. Eine Übertragung der Evidenz auf Jugendliche ist möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Erwachsenen und Jugendlichen hinreichend ähnlich sind, in der Studie JADE DARE keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde (20) und sich in der Studie JADE TEEN zu Woche 12 überwiegend konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg zeigten.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative

---

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

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. 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.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 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.

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

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

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**

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen der Studie JADE DARE und JADE TEEN wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Mittlere prozentuale Änderung des EASI-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert anhand eines MMRM
- Mittlere prozentuale Änderung des SCORAD-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert anhand eines MMRM
- Mittlere Veränderung des POEM-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert anhand eines MMRM
- Mittlere Veränderung der *Peak Pruritus* NRS-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert anhand eines MMRM
- Mittlere Veränderung der EQ-5D(-Y) VAS gegenüber dem *Baseline*-Wert anhand eines MMRM
- Mittlere Veränderung des (C)DLQI-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert anhand eines MMRM

Für die Analyse der Gesamtraten der UE blieben in einer Sensitivitätsanalyse solche Ereignisse unberücksichtigt, die als Symptome bzw. Verschlechterung der Symptome (Progression) der Grunderkrankung zu sehen waren.

Die Sensitivitätsanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

#### **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 4.3.1.3.1).

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

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

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die Studie JADE DARE wurden folgende im SAP präspezifizierte Merkmale dargestellt:

- Alter in Jahren (< 40 versus  $\geq$  40)
- Geschlecht (Männlich versus Weiblich)
- Region der Studieneinschreibung (*United States of America* [USA]/ Kanada/ Australien versus Europa versus Asien)
- Krankheitsschwere zu *Baseline* (IGA = 3 versus IGA = 4)

Für die Studie JADE TEEN werden folgende im SAP präspezifizierte Merkmale dargestellt:

- Alter in Jahren ( $\leq$  Medianes Alter im FAS vs.  $>$  Medianes Alter im FAS [15,0 Jahre])
- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)



- Region der Studieneinschreibung: (USA/ Kanada/ Australien vs. Europa vs. Asien vs. Lateinamerika)
- Krankheitsschwere zu *Baseline* (IGA = 3 vs. IGA = 4)

Die Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad sind laut VerFO des G-BA gefordert (5). Zusätzlich wurden potenzielle geografische Unterschiede durch den Faktor Region untersucht. Eine detailliertere Unterteilung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wurde darüber hinaus nicht als sinnvoll erachtet, da die Anzahl der Patient:innen in den jeweiligen Subgruppen zu gering für eine Interpretation von Behandlungseffekten war.

Zur Berechnung des Interaktionstests wurde für alle Endpunkte das gleiche Modell verwendet wie zur Durchführung der Analyse auf Gesamtebene (Abschnitt 4.2.5.2)

Für binäre Endpunkte wurde die Subgruppenvariable als 2-Wege-Interaktion mit der Behandlung sowie als Haupteffekt in das Modell aufgenommen (subgruppenbildender Faktor + Behandlung × subgruppenbildender Faktor). Der Interaktionstest war ein Wald-Test.

Es werden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn es mindestens Belege auf eine Interaktion (2-seitiger p-Wert des Interaktionstests < 0,05) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Subgruppenergebnisse, bei denen der Interaktionstest nicht auf heterogene Ergebnisse hinwies, sind in Anhang 4-G dargestellt.

Gemäß IQWiG-Methodik wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (10).

Hinsichtlich der Analysen der UE auf Ebene der SOC und PT wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, falls das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*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.*

---

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

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

- *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.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
B7451006 (NCT02780167)	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: April 2016 Studienende: April 2017	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg, Abrocitinib 30 mg, Abrocitinib 10 mg, Placebo
JADE MONO-1 (NCT03349060)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Dezember 2017 Studienende: März 2019	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg, Placebo
JADE MONO-2 (NCT03575871)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Juni 2018 Studienende: August 2019	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg, Placebo
JADE REGIMEN (NCT03627767)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Juni 2018 Studienende: Oktober 2020	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg, Placebo
JADE MOA (NCT03915496)	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Juni 2020 Studienende: März 2022	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg, Placebo
JADE COMPARE (NCT03720470)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Oktober 2018 Studienende: März 2020	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg, Dupilumab
JADE EXTEND (NCT03422822)	nein	ja	laufend	Studienbeginn: März 2018 Geplantes Studienende: Januar 2026	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
JADE TEEN (NCT03796676)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Februar 2019 Studienende: April 2020	Abrocitinib 200 mg, Abrocitinib 100 mg, Placebo
JADE DARE (NCT04345367)	nein	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Juni 2020 Studienende: Juli 2021	Abrocitinib 200 mg, Dupilumab
<p>In den Studien JADE COMPARE (NCT03720470), JADE EXTEND (NCT03422822) und JADE DARE (NCT04345367) wurde in den jeweiligen Therapiearmen zusätzlich Placebo verabreicht, um die Verblindung der Behandlungszuordnung zu gewährleisten.</p> <p>ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm; NCT: <i>National Clinical Trial</i>; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i></p>					

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

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 15.02.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
B7451006 (NCT02780167)	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
JADE MONO-1 (NCT03349060)	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
JADE MONO-2 (NCT03575871)	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
JADE REGIMEN (NCT03627767)	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
JADE MOA (NCT03915496)	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
JADE COMPARE (NCT03720470)	A6 (Studiendauer liegt unter der Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen)
JADE EXTEND (NCT03422822)	A3 (Studienkomparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
NCT: <i>National Clinical Trial</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Abrocitinib wurde am 15.02.2024, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten

verbleibenden 260 Treffer wurden anhand Abstract/ Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurde 1 Publikation als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Dieser Volltext wurde als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine Publikation zur Studie JADE DARE bzw. zu Untersuchungen, die Daten der Studie JADE DARE berichten. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde demnach die Studie JADE DARE als RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Abrocitinib identifiziert.

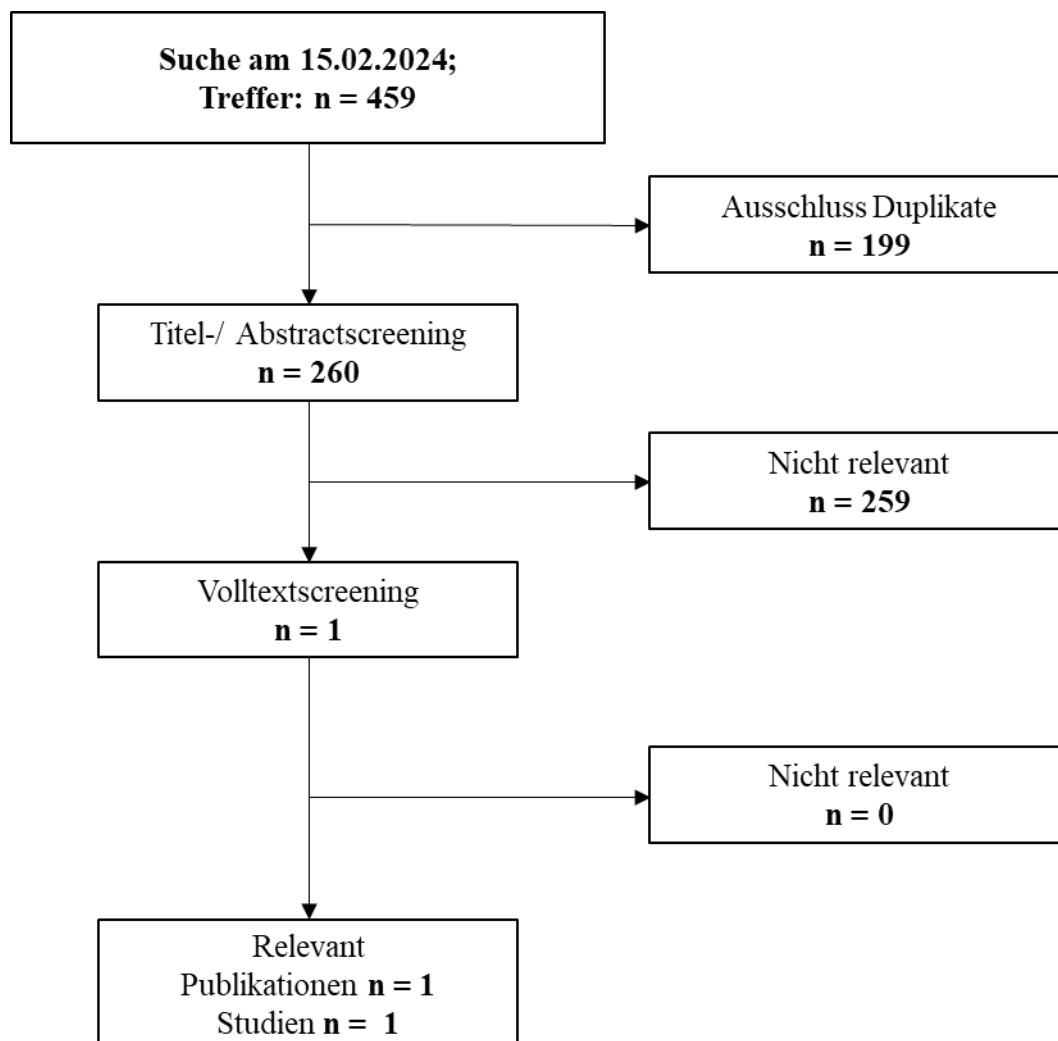


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche



Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
JADE DARE (NCT04345367)	<u>Clinicaltrials.gov</u> NCT04345367 (45) <u>EU-CTR</u> 2019-004013-13 (46) <u>WHO ICTRP</u> NCT04345367 / 2019-004013-13 (47)	ja	ja	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>EU-CTR: <i>EU-Clinical Trails Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; NCT: <i>National Clinical Trial</i>; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i></p>				

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

Die Angaben der Tabelle 4-10 bilden den Informationsstand vom 15.02.2024 ab.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
JADE DARE (NCT04345367A)	(48–50)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomized Controlled Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-11 bilden den Informationsstand vom 16.02.2024 ab.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
JADE TEEN (NCT03796676)	ja	ja	nein	ja (51)	ja (52–54)	ja (55)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
JADE DARE (NCT04345367)	nein	ja	nein	ja (56)	ja (45–47)	ja (57)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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; NCT: <i>National Clinical Trial</i>; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i></p>						

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde für die Ableitung des Zusatznutzens die Studie an Erwachsenen (JADE DARE) im Rahmen eines Evidenztransfers für die Jugendlichen herangezogen. Da im Gegensatz zu den Studien JADE MONO-1 und JADE MONO-2 in der pivotalen Zulassungsstudie JADE TEEN eine Hintergrundtherapie analog zur Studie JADE DARE verabreicht wurde, liefert diese die beste verfügbare Evidenz für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Die ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie JADE TEEN dient der Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche Patientenpopulation.

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

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

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
JADE DARE	RCT, Phase-IIIb, doppelblind, aktivkontrolliert, parallel, multizentrisch, international	Erwachsene (Alter ≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie geeignet sind	Abrocitinib 200 mg + Hintergrundtherapie <sup>a</sup> (n = 365)  Dupilumab 300 mg + Hintergrundtherapie <sup>a</sup> (n = 362)	Screening: 4 Wochen Behandlungsdauer: 26 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen	Weltweit 220 Studienzentren (USA, Australien, Bulgarien, Kanada, Chile, Finnland, Deutschland, Ungarn, Italien, Korea, Lettland, Polen, Slowakei, Spanien, Taiwan)  6/2020 – 07/2021	<u>Primäre Endpunkte:</u> <i>Peak Pruritus</i> NRS (Woche 2) EASI-90 (Woche 4) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> EASI-90 EASI-75 <i>Peak Pruritus</i> NRS DLQI Betroffene BSA SCORAD HADS EQ-5D POEM MOS <i>Sleep Scale</i> <i>Skin Pain</i> NRS Sicherheitsendpunkte

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
JADE TEEN <sup>c</sup>	RCT, Phase-III, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch, international	Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD	Abrocitinib 100 mg (n = 95) + Hintergrundtherapie  Abrocitinib 200 mg (n = 96) <sup>b</sup> + Hintergrundtherapie  Placebo (n = 96) + Hintergrundtherapie	Screening: 4 Wochen Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen	Weltweit etwa 99 Studienzentren: USA (32), Mexiko (8), China (10), Japan (7), Taiwan (3), Australien (4), Polen (13), Spanien (6), Ungarn (6), Deutschland (4), Tschechische Republik (3), Lettland (2), Italien (1)  02/2019 – 04/2020	<u>Primäre Endpunkte:</u> IGA (Woche 12) EASI-75 (Woche 12) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Peak Pruritus</i> NRS PSAAD EASI-50, EASI-75 EASI-90, EASI-100 IGA BSA SCORAD CDLQI HADS POEM EQ-5D-Y Sicherheitsendpunkte
<p>Quelle: (36, 51, 56, 58)</p> <p>a: In beiden Behandlungsarmen war neben der nicht-medikamentösen und medikamentösen topischen Therapie auch eine <i>Rescue</i>-Therapie möglich. Die Verblindung erfolgte in Form eines Doppel-Dummy-Designs.</p> <p>b: Von den 96 randomisierten Patient:innen erhielten 2 Patient:innen keine Studienmedikation.</p> <p>c: Die Darstellung der pädiatrischen Studie (JADE TEEN) dient der Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche Patientenpopulation.</p>						

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>AD: Atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>); (C)DLQI: (<i>Children's</i>) <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D(-Y): <i>European Quality of Life 5 Dimension (Youth Scale)</i>; ggf: gegebenenfalls; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; mg: Milligramm; MOS: <i>Medical Outcomes Study</i>; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PSAAD: <i>Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis</i>; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>); z. B.: Zum Beispiel</p>						

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

Studie	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.	
JADE DARE	Abrocitinib 200 mg (2-mal 100 mg Tabletten), p.o., 1-mal täglich  + Placebo s.c. analog zu Dupilumab	Dupilumab 300 mg, s.c. Injektion, alle 2 Wochen (Anfangsdosis von 600 mg zu Studienbeginn)  + Placebo p.o. analog zu Abrocitinib	<u>Hintergrundtherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht medikamentöse topische Therapie: Emollientien (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin Abbauprodukte), 2-mal täglich</li> <li>Medikamentöse topische Therapie: leichte bis mittelstark TCS und/ oder TCI, 1-mal täglich</li> </ul> <u>Rescue-Therapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Möglich nach 4 Wochen mit intolerablen AD-Symptomen</li> <li>Stark wirksame TCS für bis zu 2 Wochen oder systemische Glukokortikoide für bis zu 10 Tage</li> </ul>	
Studie	Abrocitinib 100 mg + BKGRD	Abrocitinib 200 mg + BKGRD	Placebo + BKGRD	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
JADE TEEN <sup>a</sup>	Abrocitinib 100 mg (1 Tablette), oral, 1-mal täglich über 12 Wochen  + Placebo (1 Tablette), oral, 1-mal täglich über 12 Wochen	Abrocitinib 200 mg (2 Tabletten), oral, 1-mal täglich über 12 Wochen	Placebo (2 Tabletten), oral, 1-mal täglich über 12 Wochen	<u>Hintergrundtherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht medikamentöse topische Therapie: Emollientien (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin Abbauprodukte), 2-mal täglich</li> <li>Medikamentöse topische Therapie: Leichte bis mittelstark wirksame TCS oder TCI, 1-mal täglich</li> </ul>
Quelle: (51, 56)				
a: Die Darstellung der pädiatrischen Studie (JADE TEEN) dient der Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche Patientenpopulation.				
AD: Atopische Dermatitis; ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm; p.o.: Peroral; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; s.c.: Subkutan; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ( <i>Topical Corticosteroids</i> ); z. B.: Zum Beispiel				



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

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht n (%)</b>		
Männlich	193 (53,3)	204 (55,9)
Weiblich	169 (46,7)	161 (44,1)
<b>Alter (Jahre)</b>		
n	362	365
MW (SD)	36,6 (14,6)	35,5 (13,3)
Median (min-max)	33,0 (18,0-83,0)	32,0 (18,0-76,0)
<b>Altersgruppe n (%)</b>		
< 40 Jahre	230 (63,5)	247 (67,7)
≥ 40 Jahre	132 (36,5)	118 (32,3)
< 65 Jahre	341 (94,2)	354 (97,0)
≥ 65 Jahre	21 (5,8)	11 (3,0)
<b>Abstammung n (%)</b>		
Kaukasisch	269 (74,3)	248 (67,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	25 (6,9)	26 (7,1)
Asiatisch	62 (17,1)	83 (22,7)
Andere	6 (1,7)	8 (2,2)
<b>Region n (%)</b>		
Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien	177 (48,9)	195 (53,4)
Europa	150 (41,4)	132 (36,2)
Asien	17 (4,7)	19 (5,2)
Lateinamerika	18 (5,0)	19 (5,2)
<b>Gewicht (kg)</b>		
n	362	365
MW (SD)	77,6 (19,1)	78,2 (21,5)
Median (min-max)	76,3 (37,8-208,7)	74,5 (40,4-188,5)
<b>Gewichtsguppe n (%)</b>		
< 70 kg	132 (36,5)	136 (37,3)

<b>Studie JADE DARE</b>	<b>Abrocitinib 200 mg N = 362</b>	<b>Dupilumab 300 mg N = 365</b>
70 bis 100 kg	196 (54,1)	184 (50,4)
> 100 kg	34 (9,4)	45 (12,3)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>		
<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>		
n	362	365
MW (SD)	24,2 (14,1)	24,1 (14,1)
Median (min-max)	22,9 (0,8-69,4)	22,8 (1,1-67-8)
<b>Erkrankungsdauer-Gruppe n (%)</b>		
< 26 Jahre	222 (61,3)	220 (60,3)
≥ 26 Jahre	140 (38,7)	145 (39,7)
<b>IGA-Score n (%)</b>		
Moderat (IGA=3)	216 (59,7)	220 (60,3)
Schwer (IGA=4)	146 (40,3)	145 (39,7)
<b>EASI-Score</b>		
n	362	365
MW (SD)	28,1 (11,5)	28,1 (11,9)
Median (min-max)	24,5 (7,2-68,4)	24,5 (13,3-72,0)
<b>EASI-Gruppe n (%)</b>		
16-25 Punkte	181 (50)	183 (50,1)
> 25 Punkte	172 (47,5)	174 (47,7)
<b>Betroffene BSA (%)</b>		
n	362	365
MW (SD)	42,5 (19,9)	42,6 (21,3)
Median (min-max)	39,0 (10,0-96,0)	36,0 (10,0-100,0)
<b>Betroffene BSA (%) -Gruppe n (%)</b>		
10-30 %	122 (33,7)	133 (36,4)
> 30-50 %	132 (36,5)	121 (33,2)
> 50 %	108 (29,8)	111 (30,4)
<b>Peak Pruritus NRS</b>		
n	362	365
MW (SD)	7,4 (1,6)	7,4 (1,6)
Median (min-max)	8,0 (2,0-10,0)	7,0 (3,0-10,0)
<b>Peak Pruritus NRS-Gruppe n (%)</b>		
4-6 Punkte	83 (22,9)	105 (28,8)
≥ 7 Punkte	274 (75,7)	259 (71,0)

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

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>SCORAD-Score</b>		
n	362	365
MW (SD)	67,8 (12,8)	66,8 (12,7)
Median (min-max)	66,4 (37,4- 101,0)	65,2 (39,6- 102,2)
<b>Vorbehandlung mit Ciclosporin n (%)</b>		
Therapienaiv	322 (89,0)	314 (86,0)
Vorbehandelt	40 (11,0)	51 (14,0)
<b>Vorherige Medikation für AD n (%)</b>		
Nur topische Medikation	188 (51,9)	189 (51,8)
Systemische Medikation	172 (47,5)	176 (48,2)
Quelle: (56, 59) AD: Atopische Dermatitis; BSA: Körperoberfläche ( <i>Body Surface Area</i> ); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; kg: Kilogramm; max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen in der Kategorie; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> , SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> );		

Tabelle 4-16: Hintergrundtherapie der Studie JADE DARE anhand der *Safety*-Population

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362 n (%)	Dupilumab 300 mg N = 365 n (%)
<b>Medikamentöse topische Therapie</b>	353 (97,5)	362 (99,2)
TCS	338 (93,4)	353 (96,7)
mittelstark wirksame TCS	240 (66,3)	277 (75,9)
schwach wirksame TCS	220 (60,8)	220 (60,3)
TCI	70 (19,3)	73 (20,0)
Phosphodiesterase-4-Inhibitoren	5 (1,4)	3 (0,8)
<b>Nicht-medikamentöse topische Therapie mit Emollentien</b>	362 (100,0)	364 (99,7)
Quelle: (56) mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen in der Kategorie; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikoide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )		

Tabelle 4-17: *Rescue*-Therapie der Studie JADE DARE anhand der *Safety*-Population

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362 n (%)	Dupilumab 300 mg N = 365 n (%)
<b>Rescue-Therapie insgesamt</b>	15 (4,1)	14 (3,8)
<b>Topische Rescue-Therapie</b>	12 (3,3)	12 (3,3)
stark wirksame TCS	12 (3,3)	12 (3,3)
<b>Systemische Rescue-Therapie</b>	4 (1,1)	2 (0,5)
nicht biologische Wirkstoffe	4 (1,1)	2 (0,5)
Kortikosteroide	4 (1,1)	2 (0,5)
Ciclosporin	0	1 (0,3)
biologische Wirkstoffe	0	0
Quelle: (56)		
mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen in der Kategorie; TCS: Topische Glukokortikoide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen für JADE TEEN – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg <sup>a</sup> N = 94	Placebo N = 96
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht n (%)</b>		
männlich	56 (59,6)	44 (45,8)
weiblich	38 (40,4)	52 (54,2)
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	14,7 (1,8)	14,8 (1,7)
Median (min-max)	15,0 (13,0-16,0)	14,0 (13,5-16,5)
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>		
< 18	94 (100,0)	95 (99,0)
≥ 18	0	1 (1,0)
<b>Abstammung n (%)</b>		
kaukasisch	52 (55,3)	56 (58,3)
schwarz oder afroamerikanisch	5 (5,3)	3 (3,1)
asiatisch	31 (33,0)	32 (33,3)
indigene Völker Amerikas oder Alaskas	4 (4,3)	1 (1,0)
Hawaiianer	1 (1,1)	1 (1,0)
andere	1 (1,1)	1 (1,0)
keine Angabe	0	2 (2,1)

<b>Studie JADE TEEN</b>	<b>Abrocitinib 200 mg<sup>a</sup> N = 94</b>	<b>Placebo N = 96</b>
<b>Größe (cm)</b>		
n	93	96
MW (SD)	162,9 (11,8)	163,4 (9,3)
Median (min-max)	163,3 (157,0-170,5)	163,8 (157,5-169,5)
<b>Gewicht (kg)</b>		
n	94	96
MW (SD)	59,8 (13,3)	58,4 (14,8)
Median (min-max)	57,5 (51,0-67,5)	55,3 (49,0-64,5)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
n	93	96
MW (SD)	22,6 (4,8)	21,8 (4,7)
Median (min-max)	21,3 (19,3-24,8)	20,8 (19,0-22,8)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>		
<b>Erkrankungsdauer (Jahre)</b>		
MW (SD)	9,7 (5,3)	10,5 (4,8)
Median (min-max)	11,7 (3,6-14,1)	11,7 (6,8-14,1)
<b>IGA-Score n (%)</b>		
moderat (IGA=3)	61 (64,9)	57 (59,4)
schwer (IGA=4)	33 (35,1)	39 (40,6)
<b>EASI-Score</b>		
n	94	96
MW (SD)	29,5 (12,2)	29,9 (12,5)
Median (min-max)	25,4 (19,8-37,7)	24,5 (19,5-34,9)
<b>Betroffene BSA (%)</b>		
n	94	96
MW (SD)	48,7 (21,7)	45,8 (22,4)
Median (min-max)	47,0 (31,5-69,5)	38,2 (28,9-61,0)
<b>Peak Pruritus NRS-Score</b>		
n	94	96
MW (SD)	6,8 (2,0)	7,2 (1,7)
Median (min-max)	7,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)
<b>Night Time Itch Scale</b>		
n	94	96
MW (SD)	6,5 (2,2)	6,6 (2,3)
Median (min-max)	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)

<b>Studie JADE TEEN</b>	<b>Abrocitinib 200 mg<sup>a</sup> N = 94</b>	<b>Placebo N = 96</b>
<b>PSAAD</b>		
n	93	95
MW (SD)	4,8 (2,3)	5,0 (2,4)
Median (min-max)	4,8 (2,7-6,4)	4,5 (2,8-6,5)
<b>SCORAD-Score</b>		
n	93	96
MW (SD)	66,1 (13,3)	68,5 (13,4)
Median (min-max)	66,1 (56,4-76,4)	68,3 (57,9-78,7)
<b>CDLQI-Score</b>		
n	94	96
MW (SD)	13,6 (7,0)	14,0 (6,7)
Median (min-max)	13,0 (8,0-19,0)	14,0 (9,0-19,0)
<b>HADS Subscore für Angst</b>		
n	94	96
MW (SD)	5,2 (4,3)	5,7 (3,7)
Median (min-max)	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-8,0)
<b>HADS Subscore für Depression</b>		
n	94	96
MW (SD)	3,3 (2,8)	3,8 (3,4)
Median (min-max)	3,0 (1,0-5,0)	3,0 (1,0-6,0)
<b>POEM-Score</b>		
n	94	95
MW (SD)	19,2 (6,2)	19,8 (5,9)
Median (min-max)	20,0 (15,0-24,0)	21,0 (16,0-24,0)
<b>PtGA-Score n (%)</b>		
mild	8 (8,5)	6 (6,3)
moderat	48 (51,1)	41 (43,8)
schwer	38 (40,4)	48 (50,0)
<b>EQ-5D-Y VAS</b>		
n	94	96
MW (SD)	64,9 (21,6)	63,5 (24,8)
Median (min-max)	65,0 (50,0-82,0)	65,5 (48,0-85,0)
<b>PEDS-FACIT-F</b>		
n	94	96
MW (SD)	39,2 (9,0)	38,4 (11,2)

<b>Studie JADE TEEN</b>	<b>Abrocitinib 200 mg<sup>a</sup></b> <b>N = 94</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 96</b>
Median (min-max)	40,0 (34,0-47,0)	41,5 (33,0-47,0)
<b>DFI</b>		
n	93	92
MW (SD)	13,5 (7,1)	13,7 (7,6)
Median (min-max)	13,0 (8,0-19,0)	13,0 (9,0-18,5)
<b>Vorbehandlungen n (%)</b>		
keine Vorbehandlung	2 (2,1)	1 (1,0)
<b>topische Vorbehandlung</b>	70 (74,5)	71 (74,0)
stark wirksame TCS	1 (1,1)	2 (2,1)
mittelstark bis schwach wirksame TCS	6 (6,4)	6 (6,3)
TCS mit unbekannter Wirkstärke	60 (63,8)	60 (62,5)
Crisaborol	1 (1,1)	6 (6,3)
TCI	21 (22,3)	32 (33,3)
<b>Systemische Vorbehandlung</b>	22 (23,4)	24 (25,0)
nicht biologische Wirkstoffe	20 (21,3)	23 (24,0)
Kortikosteroide	15 (16,0)	14 (14,6)
Ciclosporin	4 (4,3)	7 (7,3)
andere nicht biologische Wirkstoffe	4 (4,3)	7 (7,3)
Vorbehandlung mit biologischen Wirkstoffen (ohne Dupilumab)	1 (1,1)	0
Dupilumab Vorbehandlung	1 (1,1)	1 (1,0)
<b>Operative und medizinische Prozeduren</b>	7 (7,4)	6 (6,3)
Autotransfusion	0	1 (1,0)
Kryotherapie	1 (1,1)	0
Hydrotherapie	0	0
Lasertherapie	0	1 (1,0)
Phototherapie	4 (4,3)	0
UV-Lichttherapie	2 (2,1)	4 (4,2)
Quelle: (51, 59)		
a: Auf die Darstellung des 100 mg Abrocitinib-Arm wird verzichtet, da dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist.		
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; BSA: Körperoberfläche ( <i>Body Surface Area</i> ); CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; cm: Zentimeter; DFI: <i>Dermatitis Family Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; EQ-5D-Y: <i>EuroQol Quality of Life 5 Dimensions Visual Youth Scale</i> ; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i> ; kg: Kilogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patient:innen im <i>Safety-Analysis-Set</i> ; n: Anzahl der Patient:innen mit Merkmal; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; PEDS-FACIT-F: <i>Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i> ; POEM: <i>Patient Oriented Eczema Measure</i> ; PSAAD: <i>Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis</i> ; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ;		

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg <sup>a</sup> N = 94	Placebo N = 96
SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide ( <i>Topical Corticosteroids</i> ); VAS: Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> )		

Tabelle 4-19: Hintergrundtherapie der Studie JADE TEEN anhand der *Safety*-Population

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg <sup>a</sup> N = 94 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
<b>Medikamentöse topische Therapie</b>	88 (94,8)	91 (94,8)
TCS	82 (85,4)	82 (85,4)
stark wirksame TCS	0 (1,0)	1 (1,0)
stark bis mittelstark wirksame TCS	1 (1,0)	1 (1,0)
mittelstark wirksame TCS	65 (64,6)	62 (64,6)
mittelstark bis schwach wirksame TCS	1 (2,1)	2 (2,1)
schwach wirksame TCS	38 (39,6)	38 (39,6)
unbekannte Stärke	1 (1,0)	1 (1,0)
TCI	21 (30,2)	29 (30,2)
Phosphodiesterase-4-Inhibitoren	1 (3,1)	3 (3,1)
<b>Nicht-medikamentöse topische Therapie mit Emollentien</b>	94 (100,0)	96 (100,0)
Quelle: (56)		
a: Auf die Darstellung des 100 mg Abrocitinib-Arm wird verzichtet, da dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist.		
mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen in der Kategorie; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikoide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )		

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



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

## JADE DARE

### Studiendesign

Die Studie JADE DARE ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, *double-dummy*, randomisierte, aktivkontrollierte, Parallelgruppenstudie der Phase-IIIb. Das primäre Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit von Abrocitinib (PF-04965842) 200 mg 1-mal täglich mit Dupilumab 300 mg (bei einer Anfangsdosis von 600 mg zu Studienbeginn) bei erwachsenen Studienteilnehmenden mit mittelschwerer bis schwerer AD. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine begleitende Hintergrundtherapie und eine *Rescue*-Therapie nach Bedarf. Die sekundären Studienziele umfassten den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit. In die Studie JADE DARE wurden erwachsene Patient:innen mit einer seit mindestens 1 Jahr bestehenden, bestätigten mittelschweren bis schweren AD (betroffene BSA  $\geq 10$  %, EASI-Score  $\geq 16$  und *Peak Pruritus* NRS-Score  $\geq 4$ ) eingeschlossen. Zudem sollten die Patient:innen ein dokumentiertes, unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung mit einer medikamentösen topischen Therapie für AD haben (angewendet über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen) oder bereits eine systemische Therapie innerhalb des letzten Jahres erhalten haben.

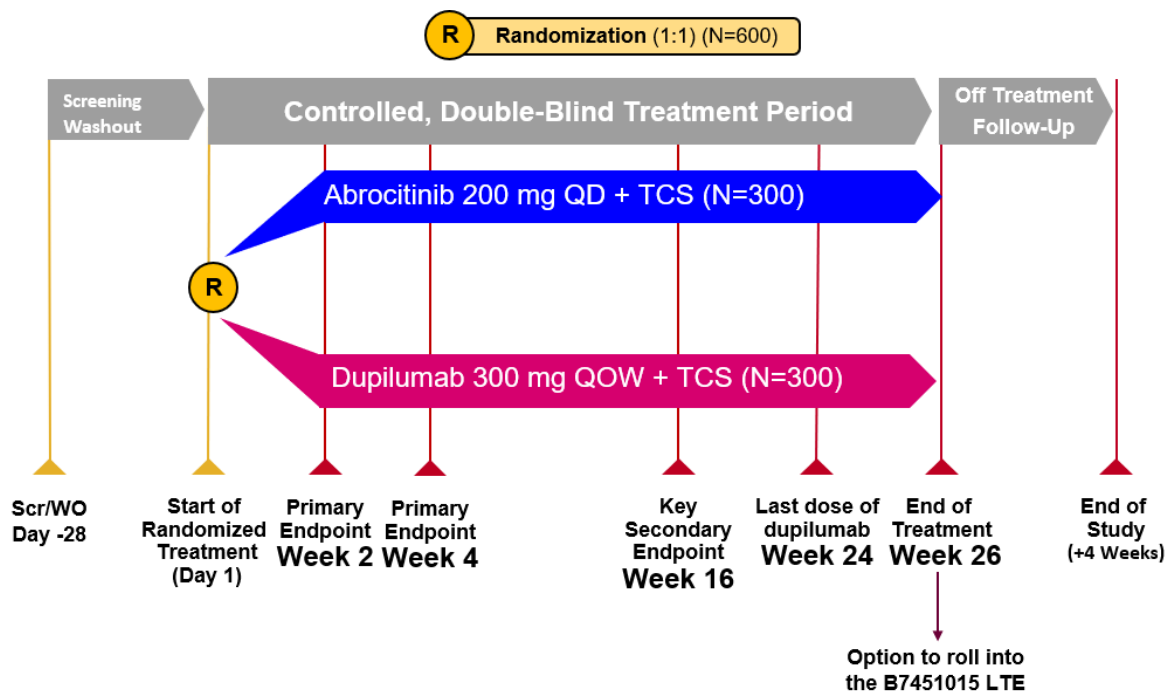


Abbildung 4-2: Studienschema der Studie JADE DARE

LTE: *Long-term Extension*; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patient:innen; TCS: Topische Glukokortikosteroide (*Topical Corticosteroids*); QD: Täglich; QOW: Alle 2 Wochen; Scr/WO: *Screening/Washout*

Insgesamt wurden 727 Patient:innen im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (Abrocitinib: N = 362 versus Dupilumab: N = 365). Die Studie JADE DARE

bestand aus einer Screeningphase von 4 Wochen, einer aktiven Behandlungsphase von 26 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen (siehe Abbildung 4-2). Die Behandlung im Abrocitinib-Arm erfolgte mit einer oralen Einnahme von 200 mg Abrocitinib (2x 100 mg Tabletten) 1-mal täglich und einer s.c. Injektion von einem an Dupilumab angepassten Placebo alle 2 Wochen (2 Injektionen zu Studienbeginn; zur Vortäuschung der Anfangsdosis) von Tag 1 bis Woche 26 (die letzte Injektion des Placebos erfolgt zu Woche 24). Die Behandlung im Dupilumab-Vergleichsarm erfolgte als s.c. Injektion von 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen (mit einer Anfangsdosis von 600 mg zu Studienbeginn) und einer oralen Einnahme von einem an Abrocitinib angepassten Placebo (2 Tabletten) 1-mal täglich von Tag 1 bis Woche 26 (die letzte Injektion von Dupilumab erfolgt zu Woche 24).

Alle Medikamente und Behandlungen, die die AD beeinflussen könnten, mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden, mit Ausnahme von oralen Antihistaminika und einer medikamentösen topischen Therapie mit niedriger oder mittlerer Potenz. Zur Behandlung der AD konnten die Studienteilnehmenden eine leichte oder mittelstark wirksame medikamentöse und nicht-medikamentöse topische Therapie anwenden, wobei das Ansprechen auf die Behandlung zu Studienbeginn unzureichend sein musste. Die Studienteilnehmenden mussten bereit und in der Lage sein, während der gesamten Dauer der Studie die standardisierte topische Hintergrundtherapie einzuhalten. Die Hintergrundtherapie mit einer nicht medikamentösen topischen Therapie mit Emollientien ohne aktive Inhaltsstoffe oder Additiva (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin-Abbauprodukte), die eine AD beeinflussen können, erfolgte begleitend zur Behandlungsphase 2-mal täglich beginnend mit Tag 1 (*Baseline*) und während der gesamten Studiendauer. Die Hintergrundtherapie einer medikamentösen topischen Therapie mit leicht bis mittelstark wirksamen TCS und/ oder TCI erfolgte 1-mal täglich auf die Bereiche mit aktiven Läsionen beginnend mit Tag 1 (*Baseline*) bis zum Ende der Studie oder bis die Läsionen unter Kontrolle waren. Nachdem die AD-Läsionen unter Kontrolle waren (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei), wurde die Anwendung von TCS nach weiteren 7 Tagen beendet. Die TCS-Behandlung wurde fortgesetzt, wenn die Läsionen zurückkehrten und das oben beschriebene Verfahren wurde nach dem Verschwinden der Läsionen angewendet. Eine *Rescue*-Therapie war nach 4 Wochen mit intolerablen AD-Symptomen möglich. Die *Rescue*-Therapie bestand aus stark wirksamen topischen TCS für bis zu 2 Wochen oder systemischen Glukokortikosteroiden für bis zu 10 Tage. Patient:innen, die eine systemische *Rescue*-Therapie erhalten hatten, mussten die Behandlung mit der Studienintervention vorübergehend unterbrechen. Eine topische *Rescue*-Therapie konnte dagegen parallel zur Studienintervention angewendet werden. Patient:innen, die eine topische oder systemische *Rescue*-Therapie erhalten hatten, nahmen weiterhin an den Studienvsiten und -bewertungen teil.

### ***Patientencharakteristika***

In die Studie JADE DARE wurden erwachsene Patient:innen ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen.

Insgesamt waren die Patient:innen in beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der erfassten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-15) vergleichbar. Die Patient:innen im Abrocitinib-

Arm waren im Median 33,0 Jahre und im Dupilumab-Arm 32,0 Jahre alt. Die Patient:innen waren in beiden Behandlungsarmen mehrheitlich männlich (Abrocitinib: 53,3 % versus Dupilumab: 55,9 %). Die mediane Krankheitsdauer der AD lag in beiden Armen bei etwa 23 Jahren (Abrocitinib: 22,9 Jahre; Dupilumab: 22,8 Jahre).

Der mediane EASI-Score (Abrocitinib: 24,5 versus Dupilumab: 24,5), der mediane *Peak Pruritus* NRS (Abrocitinib: 8,0 versus Dupilumab: 7,0), der mediane SCORAD-Score (Abrocitinib: 66,4 versus Dupilumab: 65,2) und die mediane BSA (Abrocitinib: 39,0 % versus Dupilumab: 36,0 %) waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patientencharakteristika zu *Baseline* entsprachen somit den Kriterien der Checkliste der AWMF-Leitlinie zur AD zur Beurteilung des objektiven Schweregrades und der subjektiven Belastung (8). Die Patient:innen kamen somit für eine systemische Therapie gemäß der Leitlinienkriterien in Frage.

Nahezu alle Patient:innen in beiden Behandlungsarmen erhielten im Studienverlauf kontinuierlich eine Hintergrundtherapie. Diese bestand aus einer nicht-medikamentösen Therapie (Abrocitinib: 100,0 % versus Dupilumab: 99,7 %) und den medikamentösen Therapien mit schwach wirksamen TCS (Abrocitinib: 60,8 % versus Dupilumab: 60,3 %), mittelstark wirksamen TCS (Abrocitinib: 66,3 % versus Dupilumab: 75,9 %), TCI (Abrocitinib: 19,3 % versus Dupilumab: 20,0 %) oder Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (Abrocitinib: 1,4 % versus Dupilumab: 0,8 %). Insgesamt waren die Patient:innen in beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Hintergrundtherapie vergleichbar.

Bis zu Woche 26 erhielten insgesamt 4,1 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und 3,8 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm mindestens eine *Rescue*-Therapie. Der Anteil der Patient:innen, die topische stark wirksame TCS für bis zu 2 Wochen erhielten, war in beiden Studienarmen identisch (3,3 %). Im Dupilumab-Arm erhielten weniger Patient:innen systemische nicht biologische Wirkstoffe für bis zu 10 Tage als im Abrocitinib-Arm (Abrocitinib: 1,1 % versus Dupilumab: 0,5 %).

In Tabelle 4-20 sind die Behandlungsdauern in beiden Armen dargestellt. Die Behandlungsdauern zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht.

Tabelle 4-20: Behandlungsdauer der Studie JADE DARE anhand der *Safety*-Population

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Behandlungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	166,6 (39,5)	171,2 (27,9)
Median (min-max)	180,0 (2,0-230,0)	180,0 (2,0-194,0)
Quelle: (59) N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; mg: Milligramm; max: Maximal; min: Minimal; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie JADE DARE wurde unter anderem in Deutschland und primär westlichen Industrieländern (USA, Australien, Bulgarien, Kanada, Chile, Finnland, Ungarn, Italien, Korea, Lettland, Polen, Slowakei, Spanien, Taiwan) durchgeführt. Der Großteil der Patient:innen war kaukasischer Abstammung (Abrocitinib: 74,3 % versus Dupilumab: 67,9 %). Zudem zeigten entsprechende Subgruppenanalysen nach Abstammung (kaukasisch versus schwarz oder afroamerikanisch versus asiatisch versus andere) und Region (USA/ Kanada/ Australien versus Europa versus Asien versus Lateinamerika) keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1), sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse der Studie JADE DARE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

## JADE TEEN

### Studiendesign

Die Studie JADE TEEN ist eine internationale, multizentrische, verblindete, randomisierte placebokontrollierte, Parallelgruppenstudie der Phase-III. Das primäre Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit von Abrocitinib 100 mg oder 200 mg 1-mal täglich mit Placebo bei gleichzeitiger Verabreichung einer medikamentösen topischen Hintergrundtherapie bei jugendlichen Studienteilnehmenden im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD. Die sekundären Studienziele umfassten den Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit. Zu den Einschlusskriterien der Studie JADE TEEN zählte eine klinische Diagnose von chronischer AD seit mindestens 1 Jahr vor Tag 1 (*Baseline*) und bestätigte AD bei der *Screening*- und *Baseline*-Visite. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine dokumentierte Anamnese (innerhalb von 6 Monaten vor der *Screening*-Visite) mit unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung mit einer medikamentösen topischen Therapie für AD für mindestens 4 Wochen oder eine notwendige systemische Therapie zur Kontrolle der Erkrankung. Unzureichendes Ansprechen wurde definiert als keine Verbesserung des Krankheitsverlaufs, keine Verbesserung in den AD-Assessments, Verschlimmerung des Krankheitszustands unter topischer Therapie oder notwendige Therapieeskalation.

Die Studie bestand aus einer *Screening*-Phase von 4 Wochen, einer aktiven Behandlungsphase von 12 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 4 Wochen (siehe Abbildung 4-3).

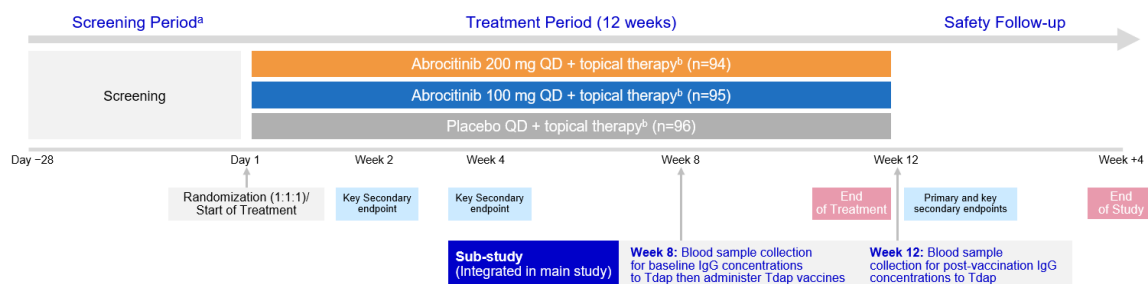


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie JADE TEEN

mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen; QD: Täglich; IgG: Immunoglobulin G

Insgesamt wurden 287 jugendliche Patient:innen im Verhältnis von 1:1:1 auf die 3 Behandlungsarme randomisiert (100 mg Abrocitinib: N = 95, 200 mg Abrocitinib: N = 96, Placebo: N = 96). 2 Patient:innen, die in die 200 mg Abrocitinib-Gruppe randomisiert wurden, haben nicht die zugeteilte Studienmedikation erhalten. Dementsprechend fließen 285 Patient:innen des SAS in die Auswertungen zu Verträglichkeit ein. Die Behandlung im 200 mg Abrocitinib-Arm erfolgte mit einer oralen Einnahme von 200 mg Abrocitinib (2x 100 mg Tabletten) 1-mal täglich über 12 Wochen. Die Behandlung im 100 mg Abrocitinib-Arm erfolgte mit einer oralen Einnahme von 100 mg Abrocitinib (1 Tablette), sowie einer oralen Einnahme eines Placebos (1 Tablette) 1-mal täglich über 12 Wochen. Die Behandlung im Placebo-Arm erfolgte mit einer oralen Einnahme eines Placebos (2 Tabletten) 1-mal täglich über 12 Wochen.

Alle Medikamente und Behandlungen, die AD beeinflussen könnten, mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden, außer orale Antihistaminika. Die medikamentöse topische Therapie für AD musste eine Woche vor Tag 1 ausgewaschen werden. Zur Behandlung der AD konnten die Studienteilnehmenden eine schwache oder mittelstark wirksame, medikamentöse und nicht-medikamentöse topische Therapie anwenden, wobei das Ansprechen auf die Behandlung zu Studienbeginn unzureichend sein musste. Die Studienteilnehmenden mussten bereit und in der Lage sein, während der gesamten Dauer der Studie die standardisierte topische Hintergrundtherapie einzuhalten. Die Hintergrundtherapie einer nicht medikamentösen topischen Therapie mit Emollientien ohne aktive Inhaltsstoffe oder Additiva (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin Abbauprodukte), die eine AD beeinflussen können, erfolgte begleitend zur Behandlungsphase 2-mal täglich beginnend mit Tag 1 (*Baseline*) und während der gesamten Studiendauer. Die Hintergrundtherapie mit einer medikamentösen topischen Therapie mit schwach bis mittelstark wirksamen TCS oder TCI erfolgte 1-mal täglich beginnend mit Tag 1 und während der gesamten Studiendauer. Wenn die Läsionen unter Kontrolle waren (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei), wurden die Patient:innen weitere 7 Tage 1-mal täglich mit den schwach bis mittelstark wirksamen TCS behandelt. Nach dieser Zeit wurde die Hintergrundtherapie gestoppt. Bei Rückkehr der Läsionen wurde die Hintergrundtherapie nach oben beschriebenem Schema wieder aufgenommen.

### ***Patientencharakteristika***

In die Studie JADE TEEN wurden jugendlichen Patient:innen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen.

Insgesamt waren die Patient:innen im für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten 200 mg Abrocitinib-Arm und im Placebo-Arm hinsichtlich der erfassten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-18) vergleichbar. Die Patient:innen im 200 mg Abrocitinib-Arm waren im Median 15,0 Jahre und im Placebo-Arm 14,0 Jahre alt. In allen Gruppen zeigte sich ein in etwa ausgeglichenes Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patient:innen (200 mg Abrocitinib: 40,4 % weiblich/ 59,6 % männlich versus Placebo: 54,2 % weiblich/ 45,8 % männlich).

Der mediane EASI-Score (200 mg Abrocitinib: 25,4 versus Placebo: 24,5), mediane *Peak Pruritus* NRS-Score (200 mg Abrocitinib: 7,0 versus Placebo: 7,0), mediane BSA (200 mg Abrocitinib: 47,0 % versus Placebo: 38,2 %) und mediane SCORAD-Score (200 mg Abrocitinib: 66,1 % versus Placebo: 68,3 %) waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nahezu alle Patient:innen im relevanten 200 mg Abrocitinib-Arm und im Placebo-Arm erhielten während des Studienverlaufs eine Hintergrundtherapie. Diese bestand aus einer nicht-medikamentösen Therapie (200 mg Abrocitinib: 100,0 % versus Placebo: 100,0 %), und den medikamentösen Therapien mit schwach wirksamen TCS (200 mg Abrocitinib: 40,4 % versus Placebo: 39,6 %), mittelstark wirksamen TCS (200 mg Abrocitinib: 69,1 % versus Placebo: 64,6 %) oder TCI (200 mg Abrocitinib: 22,3 % versus Placebo: 30,2 %). Insgesamt waren die Patient:innen im relevanten 200 mg Abrocitinib-Arm und im Placebo-Arm hinsichtlich der Hintergrundtherapie vergleichbar.

In Tabelle 4-21 sind die Behandlungsdauern in allen Armen dargestellt. Die Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden sich nicht.

Tabelle 4-21: Behandlungsdauer der Studie JADE TEEN anhand der *Safety-Population*

JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Behandlungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	81,3 (13,7)	82,2 (8,3)
Median (min-max)	84 (8-113)	84 (43-105)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Studie JADE TEEN wurde unter anderem in Deutschland und primär westlichen Industrieländern (USA, Australien, Mexiko, Polen, Spanien, Ungarn, Tschechische Republik, Lettland, Italien, China, Japan, Taiwan) durchgeführt. Der Großteil der Patient:innen war kaukasischer Abstammung (200 mg Abrocitinib: 55,3 % vs. Placebo: 58,3 %). Die Subgruppenanalysen nach Region der Studieneinschreibung (USA/ Kanada/ Australien vs. Europa vs. Asien vs. Lateinamerika) zeigen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse der Studie JADE TEEN 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 4-22: 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			
JADE DARE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### JADE DARE

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, *double-dummy* und aktivkontrollierte Studie. Die Studienteilnahme setzte eine unterzeichnete Einwilligungserklärung und die Eignung der Patient:innen für die Studienteilnahme, wie vom ärztlichen Prüfpersonal festgestellt (Erfüllung aller Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien), voraus. Die Randomisierungssequenz wurde computerbasiert erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels *Interactive Response Technology* (IRT). Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-15). Die Randomisierung wird somit als adäquat eingeschätzt. Patient:innen und behandelnde Personen waren verblindet. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie JADE DARE als niedrig eingestuft.

#### JADE TEEN

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Studienteilnahme setzte eine unterzeichnete Einwilligungserklärung und die Eignung der Patient:innen für die Studienteilnahme, wie vom ärztlichen Prüfpersonal festgestellt (Erfüllung der Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien), voraus. Die Randomisierungssequenz wurde computerbasiert erzeugt und

die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT. Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-18). Die durchgeführte Randomisierung wird somit als adäquat eingeschätzt. Patient:innen und behandelnde Personen waren verblindet. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie JADE TEEN als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morbidität				Lebensqualität	Verträglichkeit
	Krankheitsschwere	Patientenberichtete Symptomatik	Juckreiz	Gesundheitszustand	Krankheitsspezifische Lebensqualität	
JADE DARE	ja	ja	ja	ja	ja	ja
JADE TEEN	ja	ja	ja	ja	ja	ja

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-



beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität

##### 4.3.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	Der Endpunkt Gesamtmortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der UE erhoben (Anzahl an Todesfällen).
JADE TEEN	Der Endpunkt Gesamtmortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der UE erhoben (Anzahl an Todesfällen).
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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität 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
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-treat</i> , RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **JADE DARE**

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde das SAS herangezogen, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

### **JADE TEEN**

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde das SAS herangezogen, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

**Todesfälle bei Erwachsenen im Verlauf der Studie der RCT JADE DARE**

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Todesfälle</b>					
Woche 12	2/362 (0,6)	0/365 (0)	-	-	-
Woche 26	2/362 (0,6)	0/365 (0)	-	-	-
Quelle: (59)					
a: Anzahl der Patient:innen im SAS					
b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode					
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen;					
n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ;					
RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; vs.: Versus					

Für den Endpunkt Gesamtmortalität traten im Abrocitinib-Arm 2 und im Dupilumab-Arm keine Todesfälle auf.

**Todesfälle bei Jugendlichen im Verlauf der Studie der RCT JADE TEEN**

In der Studie JADE TEEN traten keine Todesfälle auf.

**4.3.1.3.1.2 Morbidität****4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsschwere****4.3.1.3.1.2.1.1 EASI**

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschwere (EASI)

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	<p><b>Krankheitsschwere (EASI)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der EASI ist ein validiertes Standardinstrument zur Erfassung der objektiven Krankheitsschwere und des Therapieerfolgs bei atopischer Dermatitis. Im EASI werden das flächenhafte Ausmaß (1-9 %, 10-29 %, 30-49 %, 50-69 %, 70-89 % und 90-100 %) und die Intensität (keine [0], leichte [1], mäßige [2] und starke [3]) der Hautveränderungen in den 4 Körperbereichen Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremität und untere Extremität bestimmt. Betrachtet werden dabei die Symptome Erythem, Papulae/ Induration, Exkoration und Lichenifikation. Der EASI-Score kann Werte von 0-72 annehmen, wobei ein höherer Wert einem höheren Schweregrad entspricht.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) wurde zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 75%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (EASI-75)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 75%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26 (EASI-75)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 90%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (EASI-90)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 90%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26 (EASI-90)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (EASI-100)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26 (EASI-100)</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im FAS, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i>-Therapie sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response</i>-Imputation ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand</i> 1 (<i>Composite Estimand</i>) angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA=3 vs. IGA=4).</p>
JADE TEEN	<p><b>Krankheitsschwere (EASI)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Analog zur Studie JADE DARE</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) wurde zu Woche 2, 4, 8 und 12 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 75%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (EASI-75)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 90%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (EASI-90)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung (Reduktion) des EASI-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (EASI-100)</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im FAS, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p>

Studie	Operationalisierung
	In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand 1 (Composite Estimand)</i> angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA=3 vs. IGA=4).
IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### JADE DARE

Die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen stellte sicher, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**JADE TEEN**

Die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen stellt sicher, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

**Beobachtungsdauer und Rücklaufquoten****JADE DARE**

Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Beobachtungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	175,6 (36,66)	179,4 (26,36)
Median (min-max)	183,0 (1,0-268,0)	183,0 (1,0-221,0)
Quelle: (59)		
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		



Tabelle 4-30: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Dupilumab 300 mg n/N (%)
<b>JADE DARE</b>		
Baseline	362/362 (100,0)	365/365 (100,0)
Woche 2	350/362 (96,7)	350/365 (95,9)
Woche 4	342/362 (94,5)	351/365 (96,2)
Woche 8	336/362 (92,8)	348/365 (95,3)
Woche 12	329/362 (90,9)	341/365 (93,4)
Woche 16	324/362 (89,5)	336/365 (92,1)
Woche 20	320/362 (88,4)	333/365 (91,2)
Woche 26	301/362 (83,1)	324/365 (88,8)
Quelle: (59) EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ;		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE DARE für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 83 %.

### JADE TEEN

Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
MW (SD)	2,84 (0,54)	2,82 (0,43)
Median (min-max)	2,79 (0,03-3,78)	2,79 (0,99-4,07)
Quelle: (59) EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-32: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)
<b>JADE TEEN</b>		
<i>Baseline</i>	94/94 (100)	96/96 (100)
Woche 2	92/94 (97,9)	91/96 (94,8)
Woche 4	91/94 (96,8)	96/96 (100)
Woche 8	89/94 (94,7)	90/96 (93,8)
Woche 12	90/94 (95,7)	90/96 (93,8)
Quelle: (59) EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ;		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 93 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen anhand der RCT JADE DARE**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>EASI-75</b>					
Woche 12	274/362 (75,7)	223/365 (61,1)	1,24 [1,12; 1,37] p<0,0001	1,98 [1,44; 2,72]	14,6 [7,9; 21,3]
Woche 26	254/362 (70,2)	261/365 (71,5)	0,98 [0,89; 1,08] p=0,6980	0,94 [0,68; 1,29]	-1,3 [-7,9; 5,3]
<b>EASI-90</b>					
Woche 12	171/362 (47,2)	122/365 (33,4)	1,41 [1,18; 1,69] p=0,0001	1,79 [1,32; 2,41]	13,8 [6,8; 20,9]
Woche 26	190/362 (52,5)	172/365 (47,1)	1,11 [0,96; 1,29] p=0,1472	1,24 [0,93; 1,66]	5,4 [-1,9; 12,6]
<b>EASI-100</b>					
Woche 12	56/362 (15,5)	20/365 (5,5)	2,83 [1,73; 4,61] p<0,0001	3,16 [1,85; 5,39]	10,0 [5,6; 14,4]
Woche 26	79/362 (21,8)	50/365 (13,7)	1,59 [1,15; 2,20] p=0,0041	1,76 [1,19; 2,60]	8,1 [2,6; 13,7]
Quelle: (59)					
Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i> -Therapie sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2).					
a: Anzahl der Patient:innen im FAS.					
b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).					
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus					

In der Studie JADE DARE zeigte sich für das EASI-75-Ansprechen zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,24 [1,12; 1,37]; p-Wert < 0,0001). Zu Woche 12 erreichten 75,7 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 75 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 61,1 %.

Zu Woche 26 wiesen im Abrocitinib-Arm 70,2 % der Patient:innen eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 75 % gegenüber dem *Baseline*-Wert auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 71,5 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,89; 1,08]; p-Wert = 0,6980).

Für das EASI-90-Ansprechen zu Woche 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,41 [1,18; 1,69]; p-Wert = 0,0001). Zu Woche 12 erreichten 47,2 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 90 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 33,4 %.

Eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 90 % zeigten zu Woche 26 im Abrocitinib-Arm 52,5 % der Patient:innen; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 47,1 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,96; 1,29]; p-Wert = 0,1472).

Für das EASI-100-Ansprechen zu Woche 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 2,83 [1,73; 4,61]; p-Wert < 0,0001). Zu Woche 12 erreichten 15,5 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des EASI-Scores um 100 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 5,5 %.

Für das EASI-100-Ansprechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab zu Woche 26 (RR [95 %-KI]: 1,59 [1,15; 2,20]; p-Wert = 0,0041). Eine Verbesserung des EASI-Scores um 100 % zeigten im Abrocitinib-Arm 21,8 % der Patient:innen; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 13,7 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Jugendlichen anhand der RCT JADE TEEN**

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>EASI-75</b>					
Woche 12	67/94 (71,3)	39/96 (40,6)	1,71 [1,31; 2,24] p<0,0001	3,46 [1,89; 6,31]	29,7 [16,2; 43,3]
<b>EASI-90</b>					
Woche 12	46/94 (48,9)	17/96 (17,7)	2,72 [1,69; 4,37] p<0,0001	4,4 [2,26; 8,54]	30,8 [18,2; 43,5]
<b>EASI-100</b>					
Woche 12	8/94 (8,5)	2/96 (2,1)	3,79 [0,85; 17,01] p=0,0590	4,16 [0,85; 20,30]	6,1 [-0,2; 12,4]
Quelle: (59) Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2). a: Anzahl der Patient:innen im FAS b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4) EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus					

In der Studie JADE TEEN zeigte sich für das EASI-75-Ansprechen zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 1,71 [1,31; 2,24]; p-Wert < 0,0001). Zu Woche 12 erreichten 71,3 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 75 %; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 40,6 %.

Für das EASI-90-Ansprechen zu Woche 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 2,72 [1,69; 4,37]; p-Wert < 0,0001). Zu Woche 12 erreichten 48,9 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 90 %; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 17,7 %.

In der Studie JADE TEEN erreichten im Abrocitinib-Arm 8,5 % der Patient:innen eine Verbesserung des EASI-Scores um 100 % gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 12; unter

Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 2,1 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI: 3,79 [0,85; 17,01]; p-Wert = 0,0590).

## Evidenztransfer der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche

### Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen

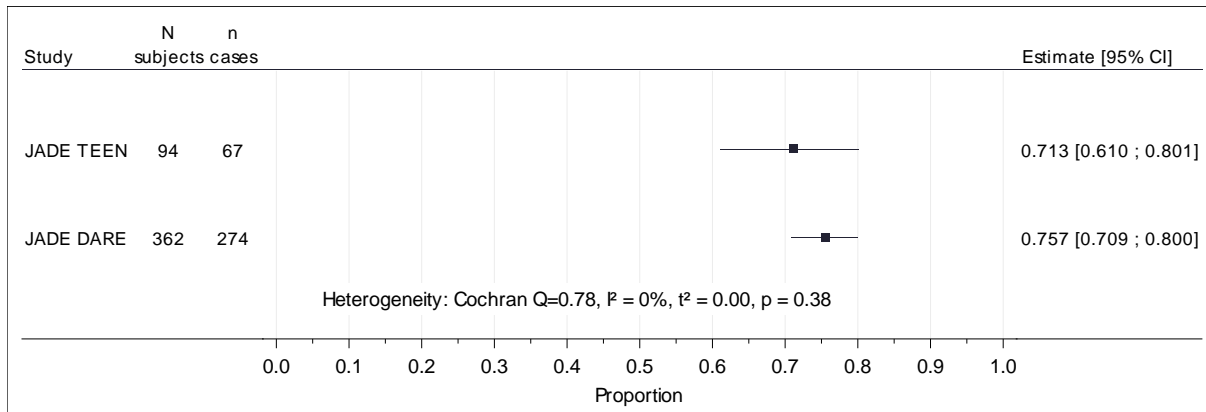


Abbildung 4-4: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-75) zu Woche 12

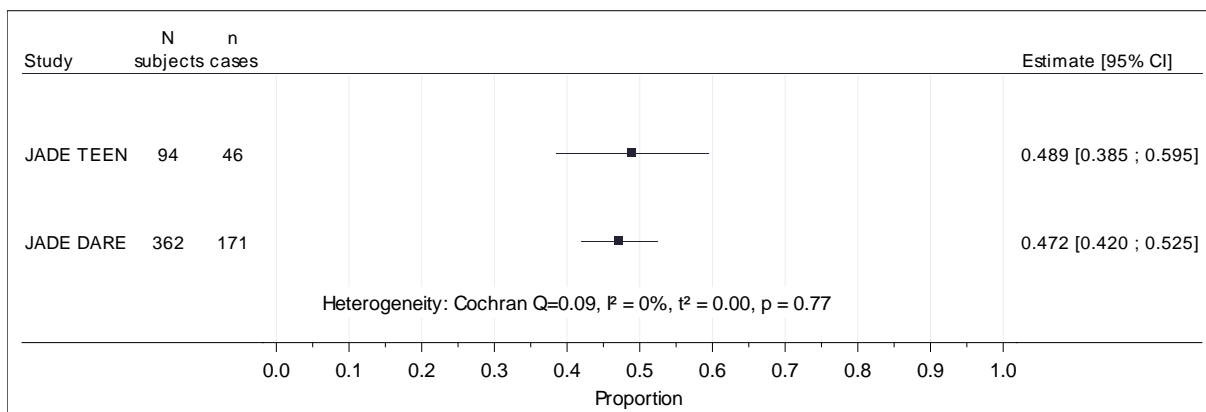


Abbildung 4-5: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-90) zu Woche 12

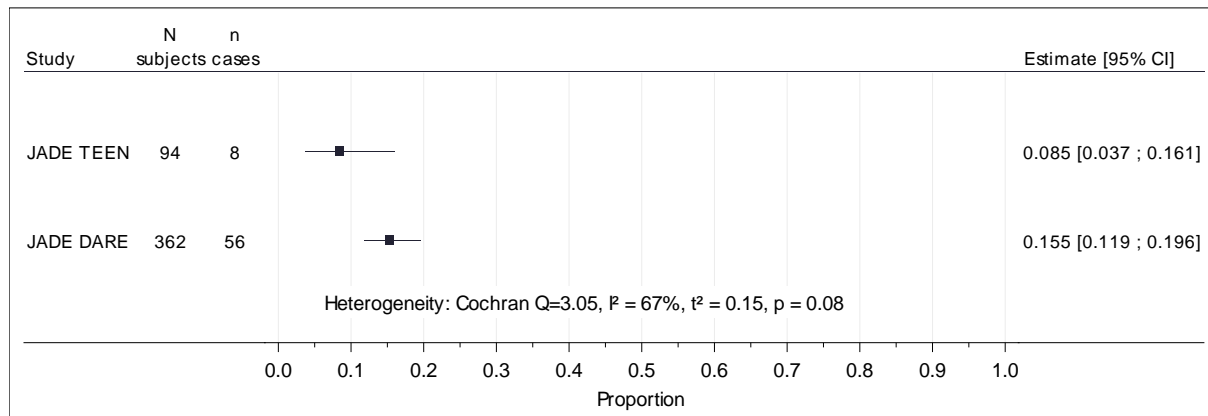


Abbildung 4-6: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-100) zu Woche 12

Die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zeigten für das EASI-75-, EASI-90- und EASI-100-Ansprechen zu Woche 12 eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-4, Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6).

### Fazit

Die Responderaten für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-175, EASI-90, EASI-100) der Studie JADE DARE zu Woche 12 (EASI-75: 75,7 % der Patient:innen unter Abrocitinib; EASI-90: 47,2 % der Patient:innen unter Abrocitinib; EASI-100: 15,5 % der Patient:innen unter Abrocitinib) sind mit den Responderaten der Studie JADE TEEN zu Woche 12 (EASI-75: 71,3 % der Patient:innen unter Abrocitinib; EASI-90: 48,9 % der Patient:innen unter Abrocitinib EASI-100: 8,5 % der Patient:innen unter Abrocitinib) statistisch vergleichbar. Es kann analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 12 hinaus ausgegangen werden, da Pathogenese und Krankheitsbild der AD bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar sind. Die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-175, EASI-90, EASI-100) zu Woche 26 der Studie JADE DARE sind somit auf die Jugendlichen übertragbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

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

**4.3.1.3.1.2.1.2 SCORAD**

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsschwere (SCORAD)

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	<p><b>Krankheitsschwere (SCORAD)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der SCORAD ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des flächenhaften Ausmaßes und der Intensität der Hautveränderungen. Es erfolgt die Beurteilung des Schweregrades (keine [0], leichte [1], mäßige [2] und starke [3]) von 6 Symptomen (Erythem, Ödem/ Knötchenbildung, nässende Areale/ Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit nicht-betroffener Hautareale). Von den Patient:innen selbst werden die Symptome Schlafstörung und Juckreiz in den letzten 3 Tage bzw. Nächten jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) erhoben. Aus den 3 Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD-Score kann Werte von 0-103 annehmen, wobei ein höherer Wert einem höheren Schweregrad entspricht.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) wurde zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 75%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD -Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (SCORAD-75)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 75%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26 (SCORAD-75)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 90%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (SCORAD-90)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 90%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26 (SCORAD-90)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (SCORAD-100)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26 (SCORAD-100)</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im FAS, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltete, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i>-Therapie sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response</i>-Imputation ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand</i> 1 (<i>Composite Estimand</i>) angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).</p>
JADE TEEN	<p><b>Krankheitsschwere (SCORAD)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Analog zur Studie JADE DARE.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) wurde zu Woche 2, 4, 8 und 12 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p>



Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 75%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (SCORAD-75)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer mindestens 90%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (SCORAD-90)</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung (Reduktion) des SCORAD-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12 (SCORAD-100)</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im FAS, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltete, die mindestens 1 der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand 1 (Composite Estimand)</i> angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).</p>
IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; vs.: Versus	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### JADE DARE

Durch die Verblindung der Patient:innen und Behandler:innen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP

präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

### JADE TEEN

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

### Beobachtungsdauer und Rücklaufquoten

#### JADE DARE

Tabelle 4-37: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Beobachtungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	175,1 (37,81)	179,2 (26,5)
Median (min-max)	183,0 (1,0-268,0)	183,0 (1,0-221,0)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-38: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Dupilumab 300 mg n/N (%)
<b>JADE DARE</b>		
Baseline	362/362 (100,0)	365/365 (100,0)
Woche 2	349/362 (96,4)	350/365 (95,9)
Woche 4	340/362 (93,9)	351/365 (96,2)
Woche 8	335/362 (92,5)	348/365 (95,3)
Woche 12	328/362 (90,6)	341/365 (93,4)
Woche 16	324/362 (89,5)	336/365 (92,1)
Woche 20	319/362 (88,1)	333/365 (91,2)
Woche 26	300/362 (82,9)	323/365 (88,5)
Quelle: (59) FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE DARE für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 82 %.

### JADE TEEN

Tabelle 4-39: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
MW (SD)	2,84 (0,54)	2,82 (0,43)
Median (min-max)	2,79 (0,03-3,78)	2,79 (0,99-4,07)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-40: Rücklaufquote für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Abrocitinib 200 mg n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
<b>JADE TEEN</b>		
<i>Baseline</i>	93/94 (98,9)	96/96 (100)
Woche 2	92/94 (97,9)	93/96 (96,9)
Woche 4	89/94 (94,7)	96/96 (100)
Woche 8	89/94 (94,7)	91/96 (94,8)
Woche 12	89/94 (94,7)	89/96 (92,7)
Quelle: (59) FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 92 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen anhand der RCT JADE DARE**

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>SCORAD-75</b>					
Woche 12	133/362 (36,7)	93/365 (25,5)	1,44 [1,16; 1,80] p=0,0010	1,7 [1,24; 2,34]	11,3 [4,6; 18,0]
Woche 26	152/362 (42,0)	133/365 (36,4)	1,15 [0,96; 1,38] p=0,1282	1,26 [0,94; 1,70]	5,5 [-1,5; 12,6]
<b>SCORAD-90</b>					
Woche 12	60/362 (16,6)	24/365 (6,6)	2,52 [1,61; 3,96] p<0,0001	2,82 [1,71; 4,64]	10,0 [5,4; 14,6]
Woche 26	80/362 (22,1)	52/365 (14,2)	1,55 [1,13; 2,13] p=0,0067	1,71 [1,16; 2,51]	7,9 [2,3; 13,4]
<b>SCORAD-100</b>					
Woche 12	21/362 (5,8)	6/365 (1,6)	3,52 [1,44; 8,61] p=0,0031	3,68 [1,47; 9,24]	4,1 [1,4; 6,9]
Woche 26	37/362 (10,2)	22/365 (6,0)	1,70 [1,02; 2,82] p=0,0384	1,77 [1,03; 3,07]	4,2 [0,2; 8,2]
Quelle: (59) Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i> -Therapie sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2). a: Anzahl der Patient:innen im FAS b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; vs.: Versus					

In der Studie JADE DARE zeigte sich für das SCORAD-75-Ansprechen zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,44 [1,16; 1,80]; p-Wert = 0,0010). Zu Woche 12 erreichten 36,7 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des SCORAD-Scores um mindestens 75 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 25,5 %.

Zu Woche 26 wiesen im Abrocitinib-Arm 42,0 % der Patient:innen eine Verbesserung des SCORAD-Scores um mindestens 75 % gegenüber dem *Baseline*-Wert auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 36,4 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,15 [0,96; 1,38]; p-Wert = 0,1282).

Für das SCORAD-90-Ansprechen zu Woche 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 2,52 [1,61; 3,96]; p-Wert < 0,0001). Zu Woche 12 erreichten 16,6 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des SCORAD-Scores um mindestens 90 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 6,6 %.

Es zeigte sich für das SCORAD-90-Ansprechen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab zum selben Zeitpunkt (RR [95 %-KI]: 1,55 [1,13; 2,13]; p-Wert = 0,0067). Eine Verbesserung des SCORAD-Scores um mindestens 90 % zeigten im Abrocitinib-Arm 22,1 % der Patient:innen; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 14,2 %.

Für das SCORAD-100-Ansprechen zu Woche 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 3,52 [1,44; 8,61]; p-Wert = 0,0031). Zu Woche 12 erreichten 5,8 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 100 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 1,6 %.

Für das SCORAD-100-Ansprechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab zu Woche 26 (RR [95 %-KI]: 1,70 [1,02; 2,82]; p-Wert = 0,0384). Eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 100 % zeigten im Abrocitinib-Arm 10,2 % der Patient:innen; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 6,0 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Jugendlichen anhand der RCT JADE TEEN**

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>SCORAD-75</b>					
Woche 12	32/93 (34,4)	12/96 (12,5)	2,71 [1,50; 4,90] p=0,0004	3,58 [1,71; 7,48]	21,8 [10,0; 33,6]
<b>SCORAD-90</b>					
Woche 12	11/93 (11,8)	4/96 (4,2)	2,75 [0,91; 8,29] p=0,0591	3 [0,92; 9,80]	7,5 [-0,2; 15,2]
<b>SCORAD-100</b>					
Woche 12	3/93 (3,2)	1/96 (1,0)	2,8 [0,30; 26,18] p=0,3447	2,9 [0,29; 28,68]	2,0 [-2,1; 6,1]
Quelle: (59) Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2). a: Anzahl der Patient:innen im FAS. b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4). IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> ; vs.: Versus					

In der Studie JADE TEEN zeigte sich für das SCORAD-75-Ansprechen zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 2,71 [1,50; 4,90]; p-Wert = 0,0004). Zu Woche 12 erreichten 34,4 % der Patient:innen unter Abrocitinib eine Verbesserung des EASI-Scores um mindestens 75 %; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 12,5 %.

In der Studie JADE TEEN erreichten im Abrocitinib-Arm 11,8 % der Patient:innen eine Verbesserung des SCORAD-Scores um mindestens 90 % gegenüber dem *Baseline*-Wert zu Woche 12; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 4,2 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,75 [0,91; 8,29]; p-Wert = 0,0591).

In der Studie JADE TEEN erreichten im Abrocitinib-Arm 3,2 % der Patient:innen eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 100 % gegenüber dem *Baseline*-Wert zu Woche 12;

unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 1,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI: 2,8 [0,30; 26,18]; p-Wert = 0,3447).

## Evidenztransfer der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche

### Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen

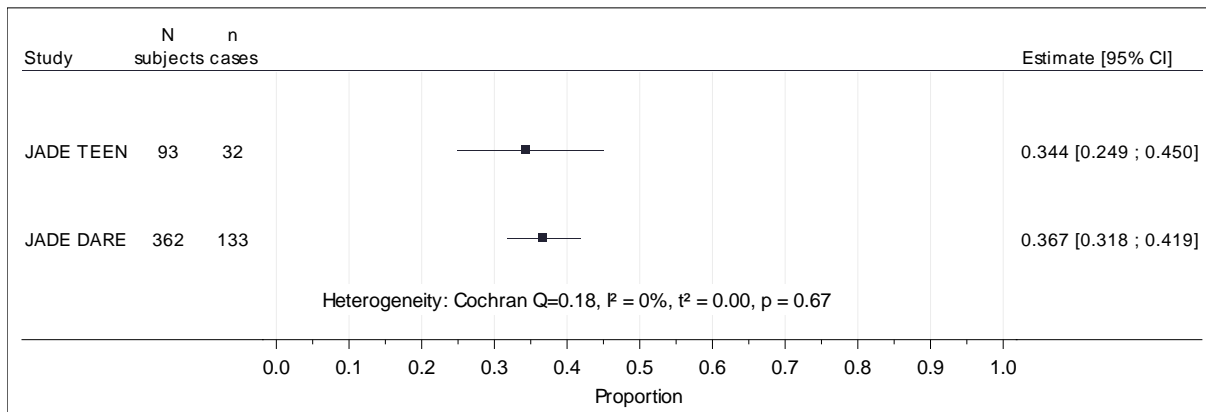


Abbildung 4-7: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-75) zu Woche 12

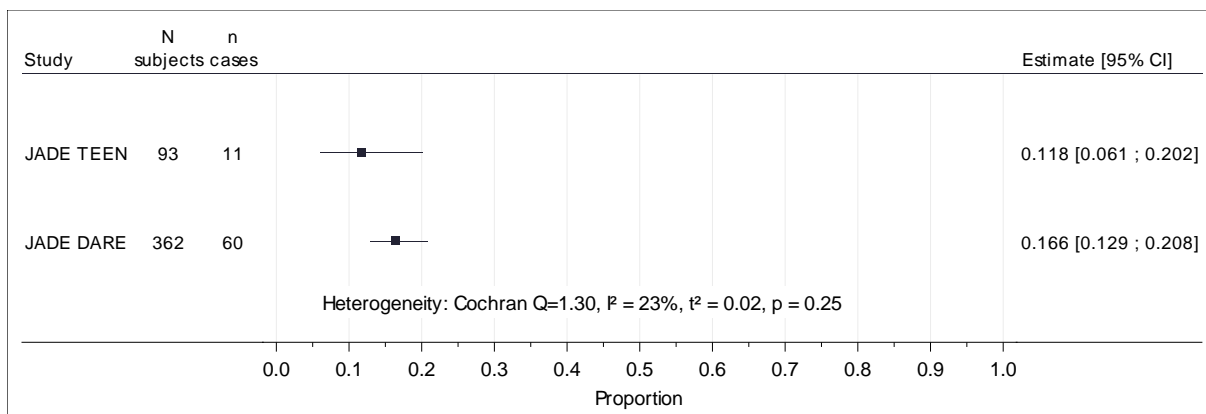


Abbildung 4-8: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-90) zu Woche 12



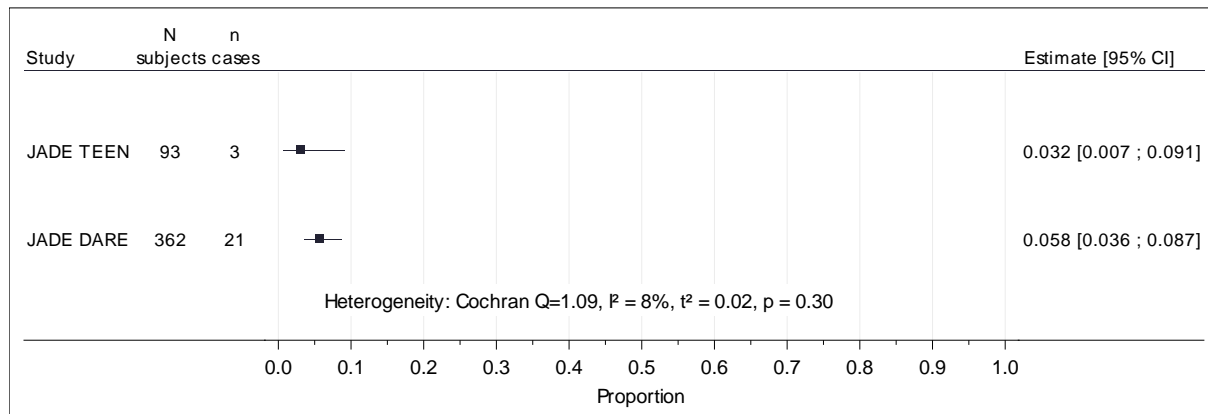


Abbildung 4-9: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-100) zu Woche 12

Die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zeigten für das SCORAD-75-, SCORAD-90- und SCORAD-100-Ansprechen zu Woche 12 eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-7, Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9).

### Fazit

Die Responderaten für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-75, SCORAD-90, SCORAD-100) der Studie JADE DARE zu Woche 12 (SCORAD-75: 36,7 % der Patient:innen unter Abrocitinib; SCORAD-90: 16,6 % der Patient:innen unter Abrocitinib; SCORAD-100: 5,8 % der Patient:innen unter Abrocitinib) sind mit den Responderaten der Studie JADE TEEN zu Woche 12 (SCORAD-75: 34,4 % der Patient:innen unter Abrocitinib; SCORAD-90: 11,8 % der Patient:innen unter Abrocitinib; SCORAD-100: 3,2 % der Patient:innen unter Abrocitinib) statistisch vergleichbar. Es kann analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 12 hinaus ausgegangen werden, da Pathogenese und Krankheitsbild der AD bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar sind. Die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-75, SCORAD-90, SCORAD 100) zu Woche 26 der Studie JADE DARE sind somit auf die Jugendlichen übertragbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

**4.3.1.3.1.2 Patientenberichtete Symptomatik (POEM)**

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	<p><b>Patientenberichtete Symptomatik (POEM)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der POEM ist ein patientenberichtetes und validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung der Häufigkeit des Auftretens von 7 Symptomen (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/ raue Haut) bei AD innerhalb der vergangenen Woche auf einer 5-Punkte-Skala (0 = an keinem Tag, 1 = an 1-2 Tagen, 2 = an 3-4 Tagen, 3 = an 5-6 Tagen, 4 = jeden Tag). Der POEM-Score kann Werte von 0-28 annehmen, wobei ein höherer Wert einem häufigeren Auftreten der Symptome entspricht. Ein Gesamtscore im POEM von 0-2 entspricht einem normalen bis fast normalem Hautbild. Die Einzelitems (Fragen) können Werte von 0-4 annehmen.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) wurde zu Woche 12, 16 und 26 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2 zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2 zu Woche 26</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0 zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0 zu Woche 26</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im mITT-Analysis-Set, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende Response-Kriterium zu <i>Baseline</i> erreicht haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i>-Therapie sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response</i>-Imputation ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand</i> 1 (<i>Composite Estimand</i>) angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).</p>
JADE TEEN	<p><b>Patientenberichtete Symptomatik (POEM)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Analog zur Studie JADE DARE</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) wurde zu Woche 2, 4, 8 und 12 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2 zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0 zu Woche 12</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im mITT-Analysis-Set, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende Response-Kriterium zu <i>Baseline</i> erreicht haben.</p>

Studie	Operationalisierung
	In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand 1 (Composite Estimand)</i> angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).
AD: Atopische Dermatitis; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ;						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### JADE DARE

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**JADE TEEN**

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

**Beobachtungsdauer und Rücklaufquoten****JADE DARE**

Tabelle 4-45: Beobachtungsdauer für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Beobachtungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	171,9 (41,36)	176,2 (31,02)
Median (min-max)	183,0 (1,0-268,0)	183,0 (1,0-212,0)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-46: Rücklaufquote für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Dupilumab 300 mg n/N (%)
<b>JADE DARE</b>		
Baseline	362/362 (100,0)	365/365 (100,0)
Woche 12	327/362 (90,3)	341/365 (93,4)
Woche 16	323/362 (89,2)	337/365 (92,3)
Woche 26	303/362 (83,7)	322/365 (88,2)
Quelle: (59) FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE DARE für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 83 %.

### JADE TEEN

Tabelle 4-47: Beobachtungsdauer für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
MW (SD)	2,84 (0,54)	2,82 (0,43)
Median (min-max)	2,79 (0,03-3,78)	2,79 (0,99-4,07)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-48: Rücklaufquote für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Abrocitinib 200 mg n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
<b>JADE TEEN</b>		
<i>Baseline</i>	94/94 (100)	95/96 (99)
Woche 2	92/94 (97,9)	91/96 (94,8)
Woche 4	91/94 (96,8)	95/96 (99)
Woche 8	90/94 (95,7)	90/96 (93,8)
Woche 12	90/94 (95,7)	89/96 (92,7)
Quelle: (59) FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE TEEN für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 92 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen anhand der RCT JADE DARE**

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2</b>					
Woche 12	108/358 (30,2)	61/363 (16,8)	1,79 [1,36; 2,37] p<0,0001	2,14 [1,50; 3,05]	13,4 [7,2; 19,5]
Woche 26	106/358 (29,6)	69/363 (19,0)	1,56 [1,19; 2,03] p=0,0011	1,79 [1,27; 2,54]	10,6 [4,4; 16,8]
<b>Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0</b>					
Woche 12	49/359 (13,6)	11/365 (3,0)	4,54 [2,40; 8,59] p<0,0001	5,13 [2,62; 10,05]	10,7 [6,7; 14,6]
Woche 26	49/359 (13,6)	26/365 (7,1)	1,92 [1,22; 3,01] p=0,0040	2,06 [1,25; 3,40]	6,5 [2,1; 10,9]
Quelle: (59) Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i> -Therapie sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2). a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben (mITT) b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measures</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus					

In der Studie JADE DARE zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0-2 zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,79 [1,36; 2,37]; p-Wert < 0,0001). Zu Woche 12 wiesen 30,2% der Patient:innen unter Abrocitinib einen POEM-Score von 0-2 auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 16,8 %.

Zu Woche 26 zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,56 [1,19; 2,03]; p-Wert = 0,0011). Unter Abrocitinib wiesen 29,6 % der Patient:innen einen POEM-Score von 0-2 und somit nahezu eine Symptomfreiheit auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 19,0 %.

In der Studie JADE DARE zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0 zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 4,54 [2,40; 8,59]; p-Wert < 0,0001). Zu Woche 12 wiesen 13,6% der Patient:innen unter Abrocitinib einen POEM-Score von 0 auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 3,0 %.

Für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0 zeigte sich zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,22; 3,01]; p-Wert = 0,0040). Hier wiesen 13,6 % der Patient:innen einen POEM-Score von 0 und somit eine Symptombefreiheit auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 7,1 %.

### Wirksamkeit von Abrocitinib bei Jugendlichen anhand der RCT JADE TEEN

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2</b>					
Woche 12	18/94 (19,1)	6/95 (6,3)	3,08 [1,27; 7,45] p=0,0077	3,59 [1,35; 9,54]	13,0 [3,7; 22,3]
<b>Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0</b>					
Woche 12	6/94 (6,4)	4/95 (4,2)	1,48 [0,44; 5,04] p=0,5272	1,52 [0,41; 5,54]	2,1 [-4,3; 8,5]
Quelle: (59) Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2). a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben (mITT) b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measures</i> ; RD: Risikodifferenz; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus					

In der Studie JADE TEEN zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0-2 zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 3,08 [1,27; 7,45]; p-Wert = 0,0077). Zu Woche 12 wiesen 19,1% der Patient:innen unter Abrocitinib einen POEM-Score von 0-2 auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 6,3 %.



In der Studie JADE TEEN wiesen im Abrocitinib-Arm 6,4 % der Patient:innen einen POEM-Score von 0 zu Woche 12 auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 4,2 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,48 [0,44; 5,04]; p-Wert = 0,5272).

### Evidenztransfer der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche

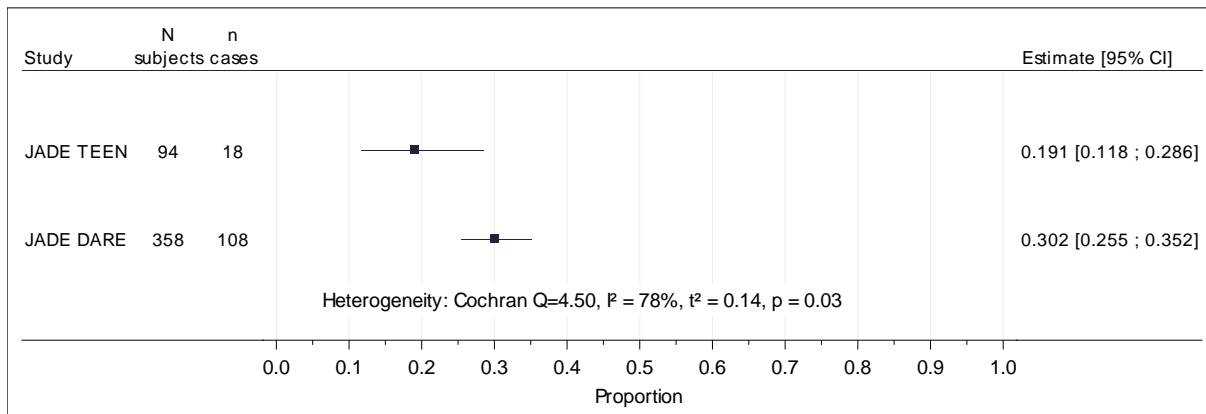


Abbildung 4-10: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2) zu Woche 12

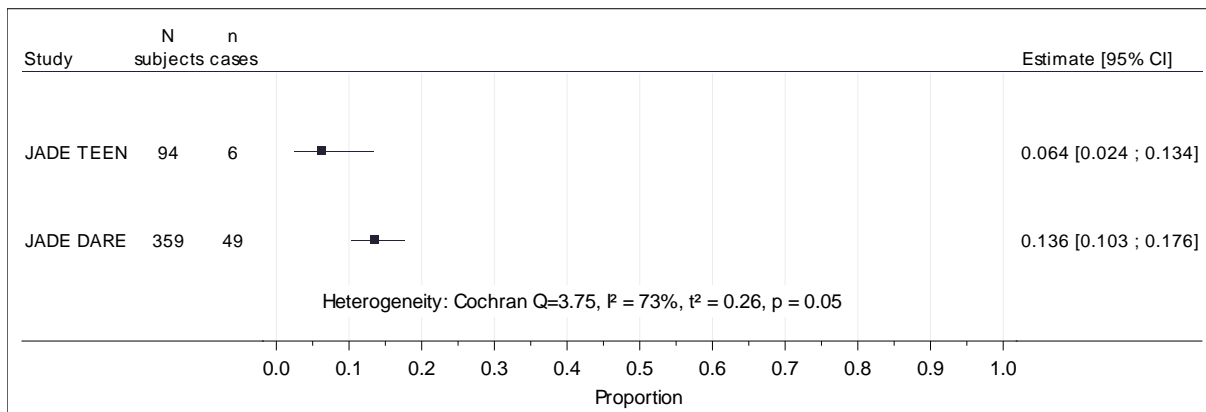


Abbildung 4-11: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0) zu Woche 12

Der Heterogenitätstest anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN ergab für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0-2 zu Woche 12 einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (siehe Abbildung 4-10).

Für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0 zu Woche 12 zeigte der Heterogenitätstest anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zu Woche 12 eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-11).

### **Fazit**

Die Responderate für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2) der Studie JADE DARE zu Woche 12 (30,2 % der Patient:innen unter Abrocitinib) ist mit der Responderate der Studie JADE TEEN zu Woche 12 (19,1 % der Patient:innen unter Abrocitinib) nicht ohne weiteres statistisch vergleichbar. Die Responderate für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0) der Studie JADE DARE zu Woche 12 (13,6 % der Patient:innen unter Abrocitinib) ist mit der Responderate der Studie JADE TEEN zu Woche 12 (6,4 % der Patient:innen unter Abrocitinib) statistisch vergleichbar. Es kann analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 12 hinaus ausgegangen werden, da Pathogenese und Krankheitsbild der AD bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar sind. Die Ergebnisse für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score von 0 zu Woche 26 der Studie JADE DARE sind somit auf die Jugendlichen übertragbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

**4.3.1.3.1.2.3 Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS)**

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS)

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	<p><b>Juckreiz (<i>Peak Pruritus</i> NRS)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Die <i>Peak Pruritus</i> NRS ist eine patientenberichtete Skala, in der die maximale Stärke des Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden bewertet wird (0: kein Juckreiz bis 10: schlimmster vorstellbarer Juckreiz).</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Juckreiz (<i>Peak Pruritus</i> NRS) wurde zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung (Reduktion) des <i>Peak Pruritus</i> NRS-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung (Reduktion) des <i>Peak Pruritus</i> NRS-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus</i> NRS-Score = 0 oder 1 zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus</i> NRS-Score = 0 oder 1 zu Woche 26</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im mITT-Analysis-Set, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende <i>Response</i>-Kriterium zu <i>Baseline</i> erreicht haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i>-Therapie sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response</i>-Imputation ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand</i> 1 (<i>Composite Estimand</i>) angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).</p>
JADE TEEN	<p><b>Juckreiz (<i>Peak Pruritus</i> NRS)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Analog zur Studie JADE DARE.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Juckreiz (<i>Peak Pruritus</i> NRS) wurde an Tag 2-15 und zu Woche 2, 4, 8 und 12 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung (Reduktion) des <i>Peak Pruritus</i> NRS-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus</i> NRS-Score = 0 oder 1 zu Woche 12</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im mITT-Analysis-Set, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende <i>Response</i>-Kriterium zu <i>Baseline</i> erreicht haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response</i>-Imputation ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand</i> 1 (<i>Composite Estimand</i>) angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p>

Studie	Operationalisierung
	Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).
	IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### JADE DARE

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

### JADE TEEN

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation

stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

### Beobachtungsdauer und Rücklaufquoten

#### JADE DARE

Tabelle 4-53: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus NRS*) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Beobachtungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	176,9 (35,03)	180,5 (24,69)
Median (min-max)	183,0 (7,0-282,0)	183,0 (14,0-221,0)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-54: Rücklaufquote für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Dupilumab 300 mg n/N (%)
<b>JADE DARE</b>		
Baseline	362/362 (100,0)	365/365 (100,0)
Woche 2	354/362 (97,8)	355/365 (97,3)
Woche 4	349/362 (96,4)	351/365 (96,2)
Woche 8	345/362 (95,3)	351/365 (96,2)
Woche 12	333/362 (92,0)	347/365 (95,1)
Woche 16	331/362 (91,4)	342/365 (93,7)
Woche 20	326/362 (90,1)	338/365 (92,6)
Woche 26	313/362 (86,5)	328/365 (89,9)
Quelle: (59) FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ;		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE DARE für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 86 %.

### JADE TEEN

Tabelle 4-55: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
MW (SD)	2,84 (0,54)	2,82 (0,43)
Median (min-max)	2,79 (0,03-3,78)	2,79 (0,99-4,07)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-56: Rücklaufquote für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Abrocitinib 200 mg n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
<b>JADE TEEN</b>		
<i>Baseline</i>	94/94 (100)	96/96 (100)
Woche 2	91/94 (96,8)	95/96 (99)
Woche 4	85/94 (90,4)	91/96 (94,8)
Woche 8	86/94 (91,5)	89/96 (92,7)
Woche 12	73/94 (77,7)	80/96 (83,3)
Quelle: (59) FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; NRS: Numerical Rating Scale; RCT: Randomized Controlled Trial;		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE TEEN für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 77 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen anhand der RCT JADE DARE**Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des <i>Peak Pruritus</i> NRS-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
Woche 12	235/357 (65,8)	224/364 (61,5)	1,07 [0,96; 1,19] p=0,2346	1,2 [0,89; 1,63]	4,3 [-2,7; 11,3]
Woche 26	241/357 (67,5)	229/364 (62,9)	1,07 [0,96; 1,19] p=0,1978	1,22 [0,90; 1,67]	4,6 [-2,4; 11,5]
<b>Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus</i> NRS-Score = 0 oder 1</b>					
Woche 12	135/362 (37,3)	91/365 (24,9)	1,50 [1,20; 1,87] p=0,0003	1,79 [1,30; 2,46]	12,4 [5,7; 19,0]
Woche 26	139/362 (38,4)	114/365 (31,2)	1,23 [1,01; 1,50] p=0,0425	1,37 [1,01; 1,86]	7,2 [0,3; 14,1]
Quelle: (59) Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i> -Therapie sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response</i> -Imputation ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2). a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben (mITT) b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4) IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus;					

In der Studie JADE DARE wiesen im Abrocitinib-Arm 65,8 % der Patient:innen eine Verbesserung des *Peak Pruritus* NRS-Scores um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert zu Woche 12 auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 61,5 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI: 1,07 [0,96; 1,19]; p-Wert = 0,2346).

Zu Woche 26 wiesen im Abrocitinib-Arm 67,5 % der Patient:innen eine Verbesserung des *Peak Pruritus* NRS-Scores um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 62,9 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,96; 1,19]; p-Wert = 0,1978).



In der Studie JADE DARE zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus* NRS-Score von 0 oder 1 zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,50 [1,20; 1,87]; p-Wert = 0,0003). Zu Woche 12 wiesen 37,3% der Patient:innen unter Abrocitinib einen *Peak Pruritus* NRS-Score von 0 oder 1 auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 24,9 %.

Zu Woche 26 zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus* NRS-Score von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,23 [1,01; 1,50]; p-Wert = 0,0425). Zu Woche 26 wiesen 38,4% der Patient:innen unter Abrocitinib einen *Peak Pruritus* NRS-Score von 0 oder 1 auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 31,2 %.

### Wirksamkeit von Abrocitinib bei Jugendlichen anhand der RCT JADE TEEN

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des <i>Peak Pruritus</i> NRS-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte gegenüber dem Baseline-Wert</b>					
Woche 12	41/90 (45,6)	25/96 (26,0)	1,73 [1,15; 2,61] p=0,0067	2,34 [1,26; 4,33]	19,1 [5,5; 32,6]
<b>Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus</i> NRS-Score = 0 oder 1</b>					
Woche 12	18/94 (19,1)	10/96 (10,4)	1,83 [0,89; 3,77] p=0,0935	2,03 [0,88; 4,67]	8,7 [-1,4; 18,7]
Quelle: (59)					
Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2).					
a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben (mITT).					
b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).					
IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measures</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus					

In der Studie JADE TEEN zeigte sich für den Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des *Peak Pruritus* NRS-Scores um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 1,73 [1,15; 2,61]; p-Wert = 0,0067). Zu Woche 12 wiesen 45,6 % der Patient:innen

unter Abrocitinib eine Verbesserung des *Peak Pruritus NRS-Scores* um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 26,0 %.

In der Studie JADE TEEN wiesen im Abrocitinib-Arm 19,1 % der Patient:innen einen *Peak Pruritus NRS-Score* von 0 oder 1 zu Woche 12 auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 10,4 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,83 [0,89; 3,77]; p-Wert = 0,0935).

## Evidenztransfer der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche

### Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen

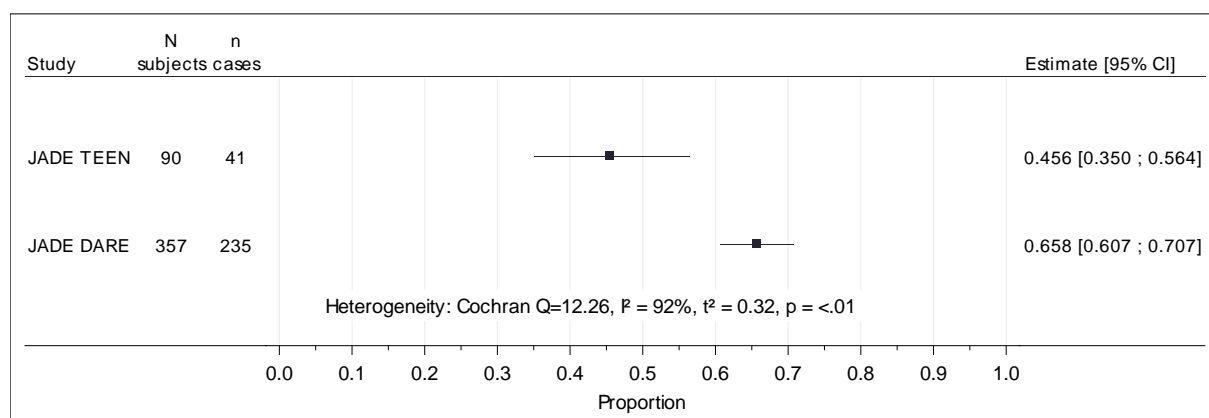


Abbildung 4-12: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des *Peak Pruritus NRS-Scores* um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert) zu Woche 12

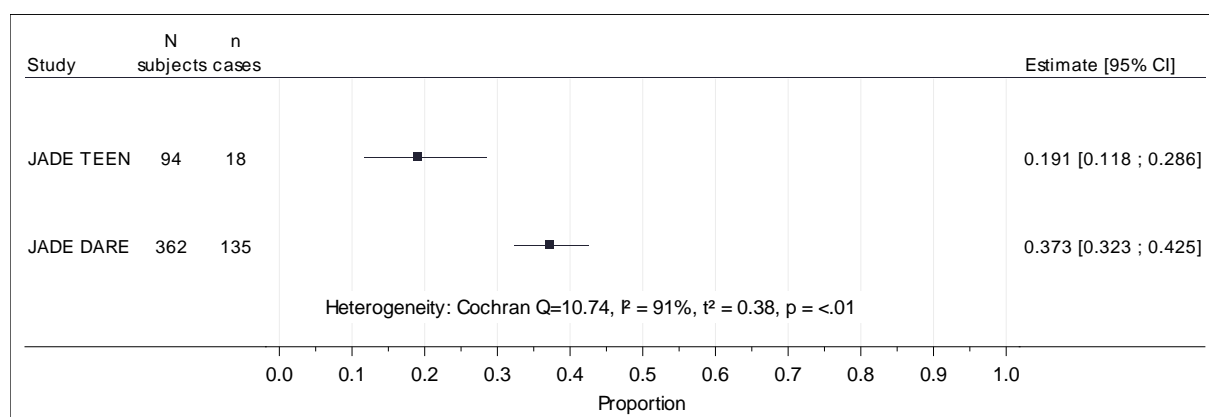


Abbildung 4-13: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus NRS-Score* = 0 oder 1) zu Woche 12

Die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN ergaben für den Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des *Peak Pruritus NRS-Scores* um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert und für den Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus NRS-Score* von 0 oder 1 zu Woche 12 einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (siehe Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13).

### **Fazit**

Die Responderaten für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus NRS*) der Studie JADE DARE zu Woche 12 (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des *Peak Pruritus NRS-Scores* um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert: 65,8 % der Patient:innen unter Abrocitinib; Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus NRS-Score* = 0 oder 1: 37,3) sind mit den Responderaten der Studie JADE TEEN zu Woche 12 (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung des *Peak Pruritus NRS-Scores* um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert: 45,6 % der Patient:innen unter Abrocitinib; Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus NRS-Score* = 0 oder 1: 19,1 % der Patient:innen unter Abrocitinib) nicht ohne weiteres statistisch vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

**4.3.1.3.1.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS)**

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS)

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	<p><b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes und patientenberichtetes Instrument zur Messung des Gesundheitszustands. Die Patient:innen bewerten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde zu Woche 12, 16 und 26 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung (Reduktion) in der EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung (Reduktion) in der EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 26</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im <i>mITT-Analysis-Set</i>, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende <i>Response</i>-Kriterium zu <i>Baseline</i> erreicht haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i>-Therapie sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand 1 (Composite Estimand)</i> angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltet den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).</p>
JADE TEEN	<p><b>Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Analog zur Studie JADE DARE</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) wurde zu Woche 2, 4, 8 und 12 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung (Reduktion) in der EQ-5D-Y VAS um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im <i>mITT-Analysis-Set</i>, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende <i>Response</i>-Kriterium zu <i>Baseline</i> erreicht haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ersetzt. Hierbei wurde der <i>Estimand 1 (Composite Estimand)</i> angewendet. Die Methodik der <i>Estimands</i> ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltet den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).</p>

IGA: Investigator's Global Assessment; EQ-5D(-Y): European Quality of Life Group 5 Dimensions (Youth Scale); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifiziertes Intention-to-Treat-Analysis-Set; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

EQ-5D(-Y): European Quality of Life Group 5 Dimensions (Youth Scale); ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### JADE DARE

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

### JADE TEEN

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der

Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

### Beobachtungsdauer und Rücklaufquoten

#### JADE DARE

Tabelle 4-61: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 362
<b>Beobachtungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	174,9 (39,68)	178,7 (29,44)
Median (min-max)	183,0 (1,0-282,0)	183,0 (1,0-221,0)
Quelle: (59) EQ-5D: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions</i> ; max: Maximal; min: Minimal; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); VAS: Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> )		

Tabelle 4-62: Rücklaufquote für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Dupilumab 300 mg n/N (%)
<b>JADE DARE</b>		
Baseline	362/362 (100,0)	364/365 (99,7)
Woche 12	329/362 (90,9)	341/365 (93,4)
Woche 16	323/362 (89,2)	337/365 (92,3)
Woche 26	303/362 (83,7)	324/365 (88,8)
Quelle: (59) EQ-5D: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; VAS: Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> )		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE DARE für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 83 %.

### JADE TEEN

Tabelle 4-63: Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
MW (SD)	2,84 (0,54)	2,82 (0,43)
Median (min-max)	2,79 (0,03-3,78)	2,79 (0,99-4,07)
Quelle: (59) EQ-5D-Y: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Youth Scale</i> ; max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); VAS: Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> )		

Tabelle 4-64: Rücklaufquote für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Placebo n/N (%)
<b>JADE TEEN</b>		
Baseline	94/94 (100)	96/96 (100)
Woche 2	92/94 (97,9)	92/96 (95,8)
Woche 4	91/94 (96,8)	96/96 (100)
Woche 8	90/94 (95,7)	91/96 (94,8)
Woche 12	90/94 (95,7)	90/96 (93,8)
Quelle: (59) EQ-5D-Y: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Youth Scale</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; VAS: Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> )		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE TEEN für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 93 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen anhand der RCT JADE DARE**

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung in der EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber dem Baseline-Wert</b>					
Woche 12	120/302 (39,7)	309/123 (39,8)	0,99 [0,82; 1,21] p=0,9591	0,99 [0,71; 1,38]	-0,2 [-7,9; 7,5]
Woche 26	119/302 (39,4)	136/309 (44,0)	0,89 [0,74; 1,08] p=0,2380	0,82 [0,60; 1,14]	-4,7 [-12,5; 3,1]

Quelle: (59)

Werte nach Therapieabbruch und nach *Rescue*-Therapie sowie fehlende Werte wurden mittels *Non-Response-Imputation* ergänzt (*Composite Estimand*, siehe Abschnitt 4.2.5.2).

a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu *Baseline* das entsprechende *Response*-Kriterium erreicht haben (mITT).

b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu *Baseline* (IGA = 3 vs. IGA = 4).

EQ-5D: *European Quality of Life Group 5 Dimensions*; IGA: *Investigator's Global Assessment*; FAS: *Full-Analysis-Set*; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: *Modifiziertes Intention-to-Treat-Analysis-Set*; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: *Odds Ratio*; RCT: *Randomized Controlled Trial*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (*Visual Analogue Scale*); vs.: Versus

In der Studie JADE DARE wiesen im Abrocitinib-Arm 39,7 % der Patient:innen eine Verbesserung in der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert zu Woche 12 auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 39,8 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,99 [0,82; 1,21]; p-Wert = 0,9591).

Zu Woche 26 wiesen im Abrocitinib-Arm 39,4 % der Patient:innen eine Verbesserung in der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 44,0 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,89 [0,74; 1,08]; p-Wert = 0,2380).



**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Jugendlichen anhand der RCT JADE TEEN**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung in der EQ-5D-Y VAS um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber dem Baseline-Wert</b>					
Woche 12	41/75 (54,7)	32/73 (43,8)	1,24 [0,89; 1,73] p=0,1990	1,53 [0,80; 2,93]	10,7 [-5,4; 26,8]
<p>Quelle: (59)</p> <p>Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt (<i>Composite Estimand</i>, siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i>-Kriterium erreicht haben (mITT)</p> <p>b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4)</p> <p>EQ-5D-Y: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Youth Scale</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i>; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: Randomized Controlled Trial; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>); vs.: Versus</p>					

In der Studie JADE TEEN wiesen im Abrocitinib-Arm 54,7 % der Patient:innen eine Verbesserung in der EQ-5D-Y VAS um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert zu Woche 12 auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 43,8 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,24 [0,89; 1,73]; p-Wert = 0,1990).

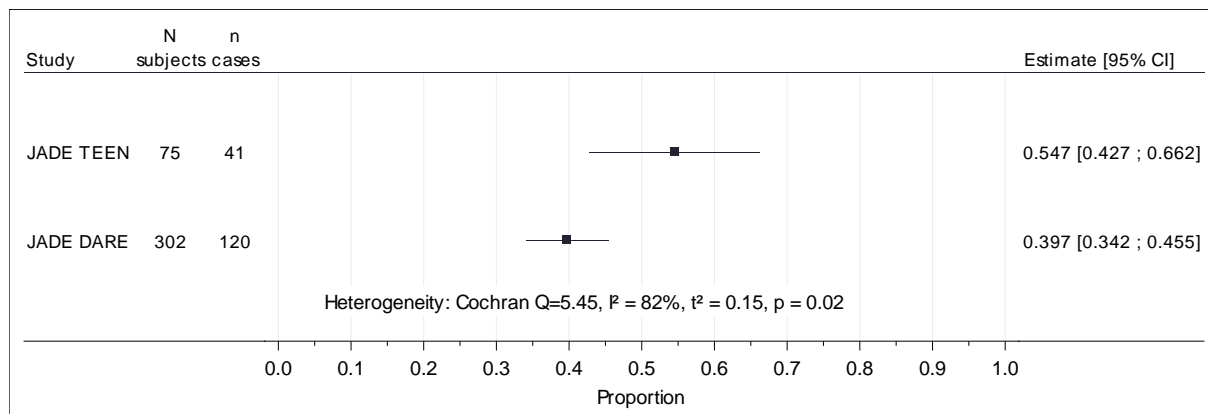
**Evidenztransfer der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche**

Abbildung 4-14: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt Gesundheitszustand (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung in der EQ-5D(-Y) VAS um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert) zu Woche 12

Der Heterogenitätstest anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN ergab für den Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung in der EQ-5D(-Y) VAS um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert zu Woche 12 einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (siehe Abbildung 4-14).

**Fazit**

Die Responderate für den Endpunkt Gesundheitszustand (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung in der EQ-5D(-Y) VAS um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert) der Studie JADE DARE zu Woche 12 (39,7 % der Patient:innen unter Abrocitinib) ist mit der Responderate der Studie JADE TEEN zu Woche 12 (54,7 % der Patient:innen unter Abrocitinib) nicht ohne weiteres statistisch vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 4.3.1.3.1.3.1 Krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI)

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI)

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	<p><b>Krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der (C)DLQI ist ein validierter und patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen. Der DLQI besteht aus 10 Items, die den folgenden 6 Subskalen zugeordnet werden: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/ Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die Items werden auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet (0: gar nicht, 1: etwas, 2: stark, 3: sehr stark). Der DLQI-Score kann Werte von 0-30 annehmen, wobei ein höherer Wert einer größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität entspricht. Ein Gesamtscore im DLQI von 0 oder 1 entspricht keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) wurde zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit DLQI-Score = 0 oder 1 zu Woche 12</li> <li>• Anteil der Patient:innen mit DLQI-Score = 0 oder 1 zu Woche 26</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im mITT-Analysis-Set, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende Response-Kriterium zu Baseline erreicht haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch und nach Rescue-Therapie sowie fehlende Werte mittels Non-Response-Imputation ersetzt. Hierbei wurde der Estimand 1 (Composite Estimand) angewendet. Die Methodik der Estimands ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu Baseline (IGA = 3 vs. IGA = 4).</p>
JADE TEEN	<p><b>Krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI)</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Analog zur Studie JADE DARE.</p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Der Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI) wurde zu Woche 2, 4, 8 und 12 erhoben.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patient:innen mit DLQI-Score = 0 oder 1 zu Woche 12</li> </ul> <p>Die Analysen erfolgten im mITT-Analysis-Set, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten und das entsprechende Response-Kriterium zu Baseline erreicht haben.</p> <p>In den Responderanalysen wurden Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte mittels Non-Response-Imputation ersetzt. Hierbei wurde der Estimand 1 (Composite Estimand) angewendet. Die Methodik der Estimands ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p>

Studie	Operationalisierung
	Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Die Stratifizierung beinhaltete den Faktor Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).
(C)DLQI: ( <i>Children's</i> ) <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs: Versus	

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
(C)DLQI: ( <i>Children's</i> ) <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### JADE DARE

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**JADE TEEN**

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitspezifische Lebensqualität ((C)DLQI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Beobachtungsdauer und Rücklaufquoten****JADE DARE**

Tabelle 4-69: Beobachtungsdauer für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Beobachtungsdauer (Tage)</b>		
MW (SD)	175,4 (38,20)	179,0 (28,42)
Median (min-max)	183,0 (1,0-282,0)	183,0 (1,0-221,0)
Quelle: (59) DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; , RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

Tabelle 4-70: Rücklaufquote für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) in RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n/N (%)	Dupilumab 300 mg n/N (%)
<b>JADE DARE</b>		
Baseline	361/362 (99,7)	363/365 (99,5)
Woche 2	347/362 (95,9)	351/365 (96,2)
Woche 12	329/362 (90,9)	341/365 (93,4)
Woche 16	325/362 (89,8)	338/365 (92,6)
Woche 20	320/362 (88,4)	333/365 (91,2)
Woche 26	303/362 (83,7)	325/365 (89,0)
Quelle: (59) DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE DARE für den DLQI zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 83 %.

### **JADE TEEN**

Tabelle 4-71: Beobachtungsdauer für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
MW (SD)	2,84 (0,54)	2,82 (0,43)
Median (min-max)	2,79 (0,03-3,78)	2,79 (0,99-4,07)
Quelle: (59) CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> ); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>		

Tabelle 4-72: Rücklaufquote für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI) in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Abrocitinib 200 mg n/N (%)</b>	<b>Placebo n/N (%)</b>
<b>JADE TEEN</b>		
<i>Baseline</i>	94/94 (100)	96/96 (100)
Woche 2	92/94 (97,9)	92/96 (95,8)
Woche 4	91/94 (96,8)	96/96 (100)
Woche 8	90/94 (95,7)	91/96 (94,8)
Woche 12	90/94 (95,7)	90/96 (93,8)
Quelle: (59) CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patient:innen mit vorliegendem Wert zum beobachteten Zeitpunkt; N: Anzahl der Patient:innen im FAS; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>		

Bezogen auf die FAS-Population lag die Rücklaufquote in der Studie JADE TEEN für den CDLQI zu allen Bewertungszeitpunkten in beiden Behandlungsarmen über 93 %.

**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen anhand der RCT JADE DARE**

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit DLQI-Score = 0 oder 1</b>					
Woche 12	126/358 (35,2)	110/361 (30,5)	1,16 [0,94; 1,43] p=0,1758	1,24 [0,91; 1,69]	4,7 [-2,1; 11,6]
Woche 26	137/358 (38,3)	114/361 (31,6)	1,21 [0,99; 1,48] p=0,0603	1,34 [0,99; 1,83]	6,7 [-0,2; 13,7]
Quelle: (59)					
Werte nach Therapieabbruch und nach <i>Rescue</i> -Therapie sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2).					
a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben (mITT).					
b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4).					
DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus					

In der Studie JADE DARE wiesen im Abrocitinib-Arm 35,2 % der Patient:innen einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 12 auf; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 30,5 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,16 [0,94; 1,43]; p-Wert = 0,1758).

Zu Woche 26 erreichten im Abrocitinib-Arm 38,3 % der Patient:innen einen DLQI-Score von 0 oder 1 und somit nahezu keine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die AD; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 31,6 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,21 [0,99; 1,48]; p-Wert = 0,0603).



**Wirksamkeit von Abrocitinib bei Jugendlichen anhand der RCT JADE TEEN**

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (CDLQI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit CDLQI-Score = 0 oder 1</b>					
Woche 12	21/94 (22,3)	13/96 (13,5)	1,59 [0,85; 2,98] p=0,1382	1,78 [0,83; 3,83]	8,2 [-2,6; 19,0]
Quelle: (59) Werte nach Therapieabbruch sowie fehlende Werte wurden mittels <i>Non-Response-Imputation</i> ergänzt ( <i>Composite Estimand</i> , siehe Abschnitt 4.2.5.2). a: Anzahl der Patient:innen im FAS, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben (mITT). b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4). CDLQI: <i>Children' Dermatology Life Quality Index</i> ; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; mITT: Modifiziertes <i>Intention-to-Treat-Analysis-Set</i> ; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus					

In der Studie JADE TEEN wiesen im Abrocitinib-Arm 22,3 % der Patient:innen einen DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 12 auf; unter Placebo lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 13,5 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,59 [0,85; 2,98]; p-Wert = 0,1382).

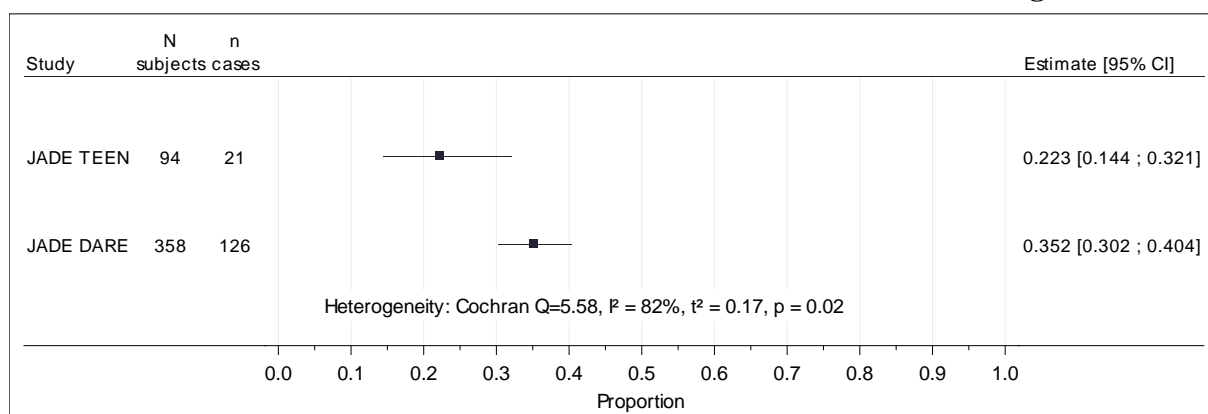
**Evidenztransfer der Wirksamkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche**

Abbildung 4-15: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (Anteil der Patient:innen mit [C]DLQI-Score = 0 oder 1) zu Woche 12

Der Heterogenitätstest anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN ergab für den Anteil der Patient:innen mit (C)DLQI-Score von 0 oder 1 zu Woche 12 einen Hinweis auf eine heterogene Datenlage (siehe Abbildung 4-15).

### ***Fazit***

Die Responderate für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (Anteil der Patient:innen mit (C)DLQI-Score = 0 oder 1) der Studie JADE DARE zu Woche 12 (35,2 % der Patient:innen unter Abrocitinib) ist mit der Responderate der Studie JADE TEEN zu Woche 12 (22,3 % der Patient:innen unter Abrocitinib) nicht ohne weiteres statistisch vergleichbar.

#### 4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung der Endpunkte zu Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
JADE DARE	<p><b>Verträglichkeit</b></p> <p><u>Datenerhebung</u></p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte ab Studienbeginn bis hin zu 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (<i>Safety Follow-up</i>). Die UE wurden standardmäßig nach GCP erhoben sowie gemäß Version 24.0 des MedDRA kodiert.</p> <p><u>Datenanalyse</u></p> <p>Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte wurden die folgenden Endpunkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE jeglichen Schweregrades <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate (ergänzend)</li> <li>○ Häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> <li>• Schwere UE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Häufige SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</li> </ul> </li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtrate</li> <li>○ Darstellung nach SOC und PT (deskriptiv)</li> </ul> </li> <li>• Spezifische UE, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Superinfektionen</li> <li>○ Herpes zoster</li> <li>○ Konjunktivitis</li> <li>○ Akne</li> <li>○ Follikulitis</li> </ul> </li> </ul> <p>Spezifische UE wurden anhand von <i>customized MedDRA-Queries</i> (Herpes zoster) oder im Rahmen des detaillierten CRF (Konjunktivitis, Akne und Follikulitis) erfasst. Superinfektionen waren definiert als Infektionen, die &gt; 2 Wochen mit antibiotischen, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt wurden.</p> <p>Die Analysen erfolgten im SAS, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten haben. Im SAS wurden alle Patient:innen gemäß ihrer erhaltenen Studienintervention analysiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode.
JADE TEEN	<p><b>Verträglichkeit</b> Analog zur Studie JADE DARE</p> <p><u>Datenanalyse</u> Analog zur Studie JADE DARE</p> <p>Spezifische UE wurden anhand von <i>customized MedDRA-Queries</i> (Herpes zoster) oder im Rahmen des detaillierten CRF (Konjunktivitis, Akne und Follikulitis) erfasst. Superinfektionen waren definiert als Infektionen, die &gt; 2 Wochen mit antibiotischen, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt wurden.</p> <p>Die Analysen erfolgten im SAS, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltete, die mindestens 1 Dosis der Studienintervention erhalten haben. Im SAS wurden alle Patient:innen gemäß ihrer erhaltenen Studienintervention analysiert.</p> <p>Der Gruppenvergleich mit der Schätzung des RR, OR und der RD mit den korrespondierenden 95 %-KI und p-Werten erfolgte anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode.</p>
<p>CRF: <i>Case Report Form</i>; GCP: Gute klinische Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu 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
JADE DARE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JADE TEEN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**JADE DARE**

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde das SAS herangezogen, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**JADE TEEN**

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde das SAS herangezogen, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*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.*

**Beobachtungsdauer****JADE DARE**

Tabelle 4-77: Beobachtungsdauer für die Endpunkte zu Verträglichkeit in RCT JADE DARE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE DARE	Abrocitinib 200 mg N = 362	Dupilumab 300 mg N = 365
<b>Behandlungsdauer orale Gabe (Tage)</b>		
MW (SD)	172,5 (39,3)	177,0 (27,0)
Median (min-max)	183,0 (3,0-268,0)	183,0 (2,0-212,0)
<b>Behandlungsdauer Injektion (Tage)</b>		
MW (SD)	171,7 (38,2)	176,4 (26,3)
Median (min-max)	182,0 (14,0-269,0)	182,0 (14,0-203,0)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen im SAS; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

**JADE TEEN**

Tabelle 4-78: Beobachtungsdauer für die Endpunkt zu Verträglichkeit in RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie JADE TEEN	Abrocitinib 200 mg N = 94	Placebo N = 96
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
MW (SD)	2,90 (0,51)	2,88 (0,32)
Median (min-max)	2,79 (0,56-3,81)	2,79 (1,58-4,07)
Quelle: (59) max: Maximal; mg: Milligramm; min: Minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SD: Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )		

**Verträglichkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen anhand der RCT JADE DARE**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Endpunkte zu Verträglichkeit aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>UE jeglichen Schweregrades (ergänzend)</b>					
Woche 12	228/362 (63,0)	182/365 (49,9)	1,26 [1,11; 1,44] p<0,0001	1,71 [1,27; 2,30]	13,1 [6,0; 20,3]
Woche 26	268/362 (74,0)	239/365 (65,5)	1,13 [1,03; 1,24] p=0,0124	1,50 [1,09; 2,07]	8,6 [1,9; 15,2]
<b>Schwere UE</b>					
Woche 12	7/362 (1,9)	5/365 (1,4)	1,41 [0,45; 4,41] p=0,5510	1,42 [0,45; 4,52]	0,6 [-1,3; 2,4]
Woche 26	11/362 (3,0)	8/365 (2,2)	1,39 [0,56; 3,41] p=0,4763	1,40 [0,56; 3,52]	0,8 [-1,5; 3,2]
<b>SUE</b>					
Woche 12	5/362 (1,4)	2/365 (0,5)	2,52 [0,49; 12,91] p=0,2504	2,54 [0,49; 13,19]	0,8 [-0,6; 2,3]
Woche 26	6/362 (1,7)	6/365 (1,6)	1,01 [0,33; 3,10] p=0,9885	1,01 [0,32; 3,16]	0,0 [-1,8; 1,9]

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>					
Woche 12	10/362 (2,8)	4/365 (1,1)	2,52 [0,80; 7,96] p=0,1021	2,56 [0,80; 8,25]	1,7 [-0,3; 3,7]
Woche 26	9/362 (2,5)	9/365 (2,5)	1,01 [0,40; 2,51] p=0,9859	1,01 [0,40; 2,57]	0,0 [-2,2; 2,3]
Quelle:(59) a: Anzahl der Patient:innen im SAS b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus					

In der Studie JADE DARE trat sowohl bis zu Woche 12 bei 63 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und bei 49,9 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm mindestens ein UE auf.

Bis zu Woche 26 trat bei 74,0 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und 65,5 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm mindestens ein UE auf.

Für das Auftreten von schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten zeigte sich in der Studie JADE DARE sowohl bis zu Woche 12 (schwere UE: RR [95 %-KI]: 1,41 [0,45; 4,41]; p-Wert = 0,5510; SUE: RR [95 %-KI]: 2,52 [0,49; 12,91]; p-Wert = 0,2504; UE, die zum Therapieabbruch führten: RR [95 %-KI]: 2,52 [0,80; 7,96]; p-Wert = 0,1021) als auch bis zu Woche 26 (schwere UE: RR [95 %-KI]: 1,39 [0,33; 3,10]; p-Wert = 0,4763; SUE: RR [95 %-KI]: 1,01 [0,33; 3,10]; p-Wert = 0,9885; UE, die zum Therapieabbruch führten: RR [95 %-KI]: 1,34 [0,40; 2,51]; p-Wert = 0,4944) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse zu UE, schweren UE und SUE ohne Progressionsereignisse sind vergleichbar zu den Analysen, die die Progressionsereignisse einschlossen, und in Anhang 4-G dargestellt.

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

Tabelle 4-80: Häufige UE nach SOC und PT aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Jegliche PT	Woche 12	74/362 (20,4)	71/365 (19,5)	1,05 [0,79; 1,41] p=0,7384	1,06 [0,74; 1,53]	1,0 [-4,8; 6,8]
	Woche 26	68/362 (18,8)	76/365 (20,8)	0,90 [0,67; 1,21] p=0,4911	0,88 [0,61; 1,27]	-2,0 [-7,8; 3,8]
COVID-19	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	15/362 (4,1)	12/365 (3,3)	1,26 [0,60; 2,65] p=0,5427	1,27 [0,59; 2,76]	0,9 [-1,9; 3,6]
Konjunktivitis	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	8/362 (2,2)	35/365 (9,6)	0,23 [0,11; 0,49] p=0,0001	0,21 [0,10; 0,47]	-7,4 [-10,8; -4,0]
Follikulitis	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	12/362 (3,3)	3/365 (0,8)	4,03 [1,15; 14,17] p=0,0296	4,14 [1,16; 14,79]	2,5 [0,4; 4,6]



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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
Herpes simplex	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	12/362 (3,3)	5/365 (1,4)	2,42 [0,86; 6,80] p=0,0936	2,47 [0,86; 7,08]	2,0 [-0,3; 4,1]
Nasopharyngitis	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	14/362 (3,9)	12/365 (3,3)	1,18 [0,55; 2,51] p=0,6742	1,18 [0,54; 2,59]	0,6 [-2,1; 3,3]
Oraler Herpes	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	9/362 (2,5)	15/365 (4,1)	0,60 [0,27; 1,36] p=0,2260	0,59 [0,26; 1,38]	-1,6 [-4,2; 1,0]
Infektion der oberen Atemwege	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	10/362 (2,8)	9/365 (2,5)	1,12 [0,46; 2,72] p=0,8022	1,12 [0,45; 2,80]	0,3 [-2,0; 2,6]

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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Jegliche PT	Woche 12	88/362 (24,3)	23/365 (6,3)	3,86 [2,50; 5,96] p<0,0001	4,78 [2,94; 7,76]	18,0 [12,9; 23,1]
	Woche 26	70/362 (19,3)	11/365 (3,0)	6,42 [3,46; 11,91] p<0,0001	7,71 [4,01; 14,84]	16,3 [11,9; 20,8]
Übelkeit	Woche 12	69/362 (19,1)	7/365 (1,9)	9,94 [4,63; 21,33] p<0,0001	12,04 [5,45; 26,61]	17,1 [12,9; 21,4]
	Woche 26	70/362 (19,3)	8/365 (2,2)	8,82 [4,31; 18,07] p<0,0001	10,70 [5,07; 22,59]	17,2 [12,8; 21,5]
Erbrechen	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	11/362 (3,0)	6/365 (1,6)	1,85 [0,69; 4,95] p=0,2211	1,88 [0,69; 5,13]	1,4 [-0,8; 3,6]
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Jegliche PT	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	10/362 (2,8)	5/365 (1,4)	2,02 [0,70; 5,84] p=0,1962	2,05 [0,69; 6,04] p=0,1955	1,4 [-0,7; 3,5] p=0,1867

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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungszeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
Erschöpfung	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	10/362 (2,8)	5/365 (1,4)	2,02 [0,70; 5,84] p=0,1962	2,05 [0,69; 6,04] p=0,1955	1,4 [-0,7; 3,5] p=0,1867
<b>Untersuchungen</b>						
Jegliche PT	Woche 12	52/362 (14,4)	33/365 (9,0)	1,59 [1,05; 2,40] p=0,0250	1,69 [1,06; 2,68]	5,3 [0,7; 10,0]
	Woche 26	38/362 (10,5)	26/365 (7,1)	1,47 [0,91; 2,37] p=0,1112	1,53 [0,91; 2,58]	3,4 [-0,7; 7,5]
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	14/362 (3,9)	13/365 (3,6)	1,09 [0,52; 2,28] p=0,8275	1,09 [0,50; 2,35]	0,3 [-2,4; 3,1]
Abnahme der natürlichen Killerzellen	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	10/362 (2,8)	0	20,19 [1,18; 344,43] p=0,0378	20,74 [1,21; 356,39]	2,8 [1,1; 4,5]

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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
SARS-CoV-2 positiv	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	15/362 (4,1)	13/365 (3,6)	1,16 [0,56; 2,41] p=0,6838	1,17 [0,55; 2,50]	0,6 [-2,2; 3,4]
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Jegliche PT	Woche 12	60/362 (16,6)	25/365 (6,8)	2,42 [1,55; 3,77] p<0,0001	2,7 [1,65; 4,42]	9,7 [5,1; 14,4]
	Woche 26	55/362 (15,2)	27/365 (7,4)	2,05 [1,33; 3,18] p=0,0012	2,24 [1,38; 3,65]	7,8 [3,2; 12,4]
Schwindelgefühl	Woche 12 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-
	Woche 26	10/362 (2,8)	4/365 (1,1)	2,52 [0,80; 7,96] p=0,1152	2,56 [0,80; 8,25]	1,7 [-0,3; 3,7]
Kopfschmerzen	Woche 12	43/362 (11,9)	18/365 (4,9)	2,41 [1,42; 4,09] p<0,0001	2,6 [1,47; 4,60]	6,9 [2,9; 11,0]
	Woche 26	47/362 (13,0)	24/365 (6,6)	1,97 [1,23; 3,16] p=0,0045	2,12 [1,27; 3,55]	6,4 [2,1; 10,7]

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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Jegliche PT	Woche 12	59/362 (16,3)	36/365 (9,9)	1,65 [1,12; 2,44] p=0,0090	1,78 [1,14; 2,77]	6,4 [1,6; 11,3]
	Woche 26	61/362 (16,9)	23/365 (6,3)	2,67 [1,69; 4,22] p<0,0001	3,01 [1,82; 4,99]	10,6 [6,0; 15,1]
Akne	Woche 12 <sup>d</sup>	36/362 (9,9)	6/365 (1,6)	6,05 [2,58; 14,18] p<0,0001	6,61 [2,75; 15,88]	8,3 [5,0; 11,6]
	Woche 26	46/362 (12,7)	10/365 (2,7)	4,64 [2,38; 9,05] p<0,0001	5,17 [2,57; 10,41]	10,0 [6,2; 13,8]
Dermatitis atopisch	Woche 12	-	-	-	-	-
	Woche 26	17/362 (4,7)	14/365 (3,8)	1,22 [0,61; 2,45] p=0,5666	1,24 [0,60; 2,55]	0,9 [-2,1; 3,8]

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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
<p>Quelle: (59)</p> <p>a: MedDRA-Version 24.0</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen im SAS</p> <p>c: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode</p> <p>d: Fällt nicht unter häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</p> <p>COVID: Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SARS-CoV-2: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i>; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); vs.: Versus</p>						

In der Studie JADE DARE zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in der Kategorie UE jeglichen Schweregrads zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 3,86 [2,50; 5,96];  $p < 0,0001$ ). Die dazugehörige PT Übelkeit trat bei 19,1 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und bei 1,9 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm auf. Die PT Übelkeit machte somit den überwiegenden Anteil der Patient:innen mit UE für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (24,3 % im Abrocitinib-Arm versus 6,3 % im Dupilumab-Arm) aus. Der Unterschied in der PT Übelkeit jeglichen Schweregrades war statistisch signifikant zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 9,94 [4,63; 21,33];  $p < 0,0001$ ).

Für die SOC Untersuchungen zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 1,59 [1,05; 2,40];  $p$ -Wert = 0,0250).

Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 2,42 [1,55; 3,77];  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ). Die dazugehörige PT Kopfschmerzen trat bei 11,9 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und bei 4,9 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm auf. Die PT Kopfschmerzen machte somit den überwiegenden Anteil der Patient:innen mit UE für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (16,6 % im Abrocitinib-Arm versus 6,8 % im Dupilumab-Arm) aus. Der Unterschied in der PT Kopfschmerzen jeglichen Schweregrades war statistisch signifikant zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 2,41 [1,42; 4,09];  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ).

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 1,65 [1,12; 2,44];  $p$ -Wert = 0,0090).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 6,42 [3,46; 11,91];  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ). Die dazugehörige PT Übelkeit trat bei 19,3 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und bei 2,2 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm auf. Die PT Übelkeit machte somit den überwiegenden Anteil der Patient:innen mit UE für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (19,3 % im Abrocitinib-Arm versus 3,0 % im Dupilumab-Arm) aus. Der Unterschied in der PT Übelkeit jeglichen Schweregrades war statistisch signifikant zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 8,82 [4,31; 18,07];  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ). Alle aufgetretenen Ereignisse waren nicht schwer (Anteil der Patient:innen mit mindestens einem nicht schweren UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 19,3 % im Abrocitinib-Arm versus 3,0 % im Dupilumab-Arm; nicht schwere UE mit der PT Übelkeit: 19,3 % im Abrocitinib-Arm versus 2,2 % im Dupilumab-Arm; siehe Anhang 4-G).

Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 2,05 [1,33; 3,18];  $p$ -Wert = 0,0012). Die dazugehörige

PT Kopfschmerzen trat bei 13,0 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und bei 6,6 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm auf. Die PT Kopfschmerzen machte somit den überwiegenden Anteil der Patient:innen mit UE für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (15,2 % im Abrocitinib-Arm versus 7,4 % im Dupilumab-Arm) aus. Der Unterschied in der PT Kopfschmerzen jeglichen Schweregrades war statistisch signifikant zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 1,97 [1,23; 3,16]; p-Wert = 0,0045). Die aufgetretenen Ereignisse waren größtenteils nicht schwer (Anteil der Patient:innen mit mindestens einem nicht schweren UE aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems: 14,9 % im Abrocitinib-Arm versus 7,4 % im Dupilumab-Arm; nicht schwere UE mit der PT Kopfschmerzen: 12,7 % im Abrocitinib-Arm versus 6,6 % im Dupilumab-Arm; siehe Anhang 4-G).

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 2,67 [1,69; 4,22]; p-Wert < 0,0001). Die dazugehörige PT Akne trat bei 12,7 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und bei 2,7 % der Patient:innen im Dupilumab-Arm auf. Die PT Akne machte somit den überwiegenden Anteil der Patient:innen mit UE für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (16,9 % im Abrocitinib-Arm vs. 6,3 % im Dupilumab-Arm) aus. Der Unterschied in der PT Akne jeglichen Schweregrades war statistisch signifikant zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 4,64 [2,38; 9,05]; p-Wert < 0,0001). Die aufgetretenen Ereignisse waren größtenteils nicht schwer (Anteil der Patient:innen mit mindestens einem nicht schweren UE aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: 16,6 % im Abrocitinib-Arm versus 6,3 % im Dupilumab-Arm; nicht schwere UE mit der PT Akne: 12,7 % im Abrocitinib-Arm versus 2,7 % im Dupilumab-Arm; siehe Anhang 4-G).

Für die PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,49]; p-Wert = 0,0001). Unter Abrocitinib lag der Anteil der Patient:innen mit aufgetretener Konjunktivitis bei 2,2 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 9,6 %. Alle aufgetretenen Ereignisse waren nicht schwer (Anteil der Patient:innen mit mindestens einem nicht schweren UE mit der PT Konjunktivitis: 2,2 % im Abrocitinib-Arm versus 9,6 % im Dupilumab-Arm; siehe Anhang 4-G).

Für die PT Follikulitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 4,03 [1,15; 14,17]; p-Wert = 0,0296). Unter Abrocitinib lag der Anteil der Patient:innen mit aufgetretener Follikulitis bei 3,3 %; unter Dupilumab lag der entsprechende Anteil der Patient:innen bei 0,8 %. Alle aufgetretenen Ereignisse waren nicht schwer (Anteil der Patient:innen mit mindestens einem nicht schweren UE mit der PT Follikulitis: 3,3 % im Abrocitinib-Arm versus 0,8 % im Dupilumab-Arm; siehe Anhang 4-G).

Für die PT Abnahme der natürlichen Killerzellen aus der SOC Untersuchungen zeigte sich in der Kategorie UE jeglichen Schweregrades zu Woche 26 ein statistisch signifikanter



Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 20,19 [1,18; 344,43]; p-Wert = 0,0378). Unter Abrocitinib lag der Anteil der Patient:innen mit aufgetretener Abnahme der natürlichen Killerzellen bei 2,8 %; unter Dupilumab trat bei keinem der Patient:innen eine Abnahme der natürlichen Killerzellen auf. Alle aufgetretenen Ereignisse waren nicht schwer (Anteil der Patient:innen mit mindestens einem nicht schweren UE mit der PT Abnahme der natürlichen Killerzellen: 2,8 % im Abrocitinib-Arm; siehe Anhang 4-G).

Zu Woche 26 traten keine schweren UE und SUE nach SOC und PT in mindestens 5 % der Patient:innen in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n (%) N <sup>b</sup> =362	Dupilumab 300 mg n (%) N <sup>b</sup> =365
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Jegliche PT	Woche 12	3 (0,8)	0 (0,0)
	Woche 26	3 (0,8)	0 (0,0)
Anämie	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Leukopenie	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Normozytäre Anämie	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
<b>Augenerkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	0 (0,0)	1 (0,3)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
Allergische Konjunktivitis	Woche 12	0 (0,0)	1 (0,3)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
Trockene Augen	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Jegliche PT	Woche 12	2 (0,6)	1 (0,3)
	Woche 26	2 (0,6)	1 (0,3)
Durchfall	Woche 12	0 (0,0)	1 (0,3)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)

<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>	<b>Auswertungs- zeitpunkt</b>	<b>Abrocitinib 200 mg n (%) N<sup>b</sup>=362</b>	<b>Dupilumab 300 mg n (%) N<sup>b</sup>=365</b>
Erbrechen	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	2 (0,6)	0 (0,0)
Übelkeit	Woche 12	2 (0,6)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Erschöpfung	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
<b>Untersuchungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	2 (0,5)
Alanin- Aminotransferase erhöht	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
Hepatische Enzyme erhöht	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	0 (0,0)	1 (0,3)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
Rhabdomyolyse	Woche 12	0 (0,0)	1 (0,3)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Intrakranielle Blutung	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Herzkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)

<b>SOC<sup>a</sup> PT<sup>a</sup></b>	<b>Auswertungs- zeitpunkt</b>	<b>Abrocitinib 200 mg n (%) N<sup>b</sup>=362</b>	<b>Dupilumab 300 mg n (%) N<sup>b</sup>=365</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Cholezystitis	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)
COVID-19	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
Schwangerschaft	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (0,3)	1 (0,3)
	Woche 26	1 (0,3)	2 (0,5)
Depressive Stimmung	Woche 12	0 (0,0)	1 (0,3)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
Depression	Woche 12	1 (0,3)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Suizidgedanken	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
Jegliche PT	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)
Nephrotisches Syndrom	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	0 (0,0)	1 (0,3)

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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n (%) N <sup>b</sup> =362	Dupilumab 300 mg n (%) N <sup>b</sup> =365
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>			
Jegliche PT	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Dermatitis atopisch	Woche 12	0 (0,0)	0 (0,0)
	Woche 26	1 (0,3)	0 (0,0)
Quelle: (59) a: MedDRA-Version 24.0 b: Anzahl der Patient:innen im SAS COVID: Coronavirus-Krankheit ( <i>Coronavirus Disease</i> ); MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PT: Bevorzugte Bezeichnung ( <i>Preferred Term</i> ); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )			

Tabelle 4-82: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Superinfektionen</b>					
Woche 12	14/362 (3,9)	10/365 (2,7)	1,41 [0,64; 3,14] p=0,3949	1,43 [0,63; 3,26]	1,1 [-1,5; 3,7]
Woche 26	31/362 (8,6)	22/365 (6,0)	1,42 [0,84; 2,41] p=0,1912	1,46 [0,83; 2,57]	2,54 [-1,24; 6,31]
<b>Herpes zoster</b>					
Woche 12	2/362 (0,6)	0/365 (0,0)	>99,99 [>99,99; >99,99] p=0,9162	>99,99 [>99,99; >99,99]	0,6 [-9,7; 10,8]
Woche 26	9/362 (2,5)	2/365 (0,5)	4,54 [0,99; 20,85] p=0,0520	4,63 [0,99; 21,57]	1,94 [0,16; 3,71]
<b>Konjunktivitis</b>					
Woche 12	9/362 (2,5)	28/365 (7,7)	0,32 [0,16; 0,68] p=0,0010	0,31 [0,14; 0,66]	-5,2 [-8,4; -2,0]

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
Woche 26	10/362 (2,8)	39/365 (10,7)	0,26 [0,13; 0,51] p<0,0001	0,24 [0,12; 0,48]	-7,92 [-11,51; -4,33]
<b>Akne</b>					
Woche 12	36/362 (9,9)	6/365 (1,6)	6,05 [2,58; 14,18] p<0,0001	6,61 [2,75; 15,88]	8,3 [5,0; 11,6]
Woche 26	48/362 (13,3)	11/365 (3,0)	4,40 [2,32; 8,33] p<0,0001	4,92 [2,51; 9,64]	10,25 [6,34; 14,16] p<0,0001
<b>Follikulitis</b>					
Woche 12	7/362 (1,9)	3/365 (0,8)	2,35 [0,61; 9,03] p=0,1984	2,38 [0,61; 9,27]	1,1 [-0,6; 2,8]
Woche 26	11/362 (3,0)	3/365 (0,8)	3,70 [1,04; 13,14] p=0,0433	3,78 [1,05; 13,67]	2,22 [0,22; 4,21]
Quelle: (59)					
a: Anzahl der Patient:innen im SAS					
B: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode					
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht anwendbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus					

In der Studie JADE DARE zeigte sich zu Woche 12 für das UE Konjunktivitis in der Kategorie spezifische UE jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 0,32 [0,16; 0,68]; p-Wert = 0,0010). Für das UE Akne (RR [95 %-KI]: 6,05 [2,58; 14,18]; p-Wert < 0,0001) in der Kategorie spezifische UE jeglichen Schweregrades zeigte sich bis zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib. Für das UE Follikulitis (RR [95 %-KI]: 2,35 [0,61; 9,03]; p-Wert = 0,1984) in der Kategorie spezifische UE jeglichen Schweregrades zeigte sich bis zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zu Woche 26 zeigte sich für Konjunktivitis in der Kategorie spezifische UE jeglichen Schweregrades ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib (RR [95 %-KI]: 0,26 [0,13; 0,51]; p-Wert < 0,0001). Für die spezifischen UE Akne (RR [95 %-KI]: 4,40 [2,32; 8,33]; p-Wert < 0,0001) und Follikulitis (RR [95 %-KI]: 3,70

[1,04; 13,14]; p-Wert = 0,0433) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib.

Bis Woche 26 traten keine schweren oder schwerwiegenden spezifischen UE auf.

### Verträglichkeit von Abrocitinib bei Jugendlichen anhand der RCT JADE TEEN

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Endpunkte zu Verträglichkeit aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>UE jeglichen Schweregrades (ergänzend)</b>					
Woche 12	59/94 (62,8)	50/96 (52,1)	1,21 [0,94; 1,54] p=0,1341	1,55 [0,87; 2,77]	10,7 [-3,3; 24,7]
<b>Schwere UE</b>					
Woche 12	2/94 (2,1)	2/96 (2,1)	1,02 [0,15; 7,10] p=0,9830	1,02 [0,14; 7,41]	0,0 [-4,0; 4,1]
<b>SUE</b>					
Woche 12	1/94 (1,1)	2/96 (2,1)	0,51 [0,05; 5,54] p=0,5714	0,51 [0,05; 5,67]	-1,0 [-4,5; 2,5]
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>					
Woche 12	2/94 (2,1)	2/96 (2,1)	1,02 [0,15; 7,10] p=0,9830	1,02 [0,14; 7,41]	0,0 [-4,0; 4,1]
Quelle: (59)					
a: Anzahl der Patient:innen im SAS					
b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode					
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen;					
n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ;					
RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes UE;					
UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus					

In der Studie JADE TEEN trat bis zu Woche 12 bei 62,8 % der Patient:innen im Abrocitinib-Arm und bei 52,1 % der Patient:innen im Placebo-Arm mindestens ein UE auf.

Für das Auftreten von schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich in der Studie JADE TEEN bis zu Woche 12 (schwere UE: RR [95 % KI]: 1,02 [0,15; 7,10]; p = 0,9830; SUE: RR [95 % KI]: 0,51 [0,05; 5,54]; p = 0,5714; UE, die zum Therapieabbruch

fürten: RR [95 % KI]: 1,02 [0,15; 7,10]; p = 0,9830) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Tabelle 4-84: Häufige UE nach SOC und PT aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
Jegliche PT	Woche 12	34/94 (36,2)	30/96 (31,3)	1,16 [0,78; 1,73] p=0,4727	1,25 [0,68; 2,28]	4,9 [-8,5; 18,3]
Infektion der oberen Atemwege	Woche 12	10/94 (10,6)	10/96 (10,4)	1,02 [0,45; 2,34] p=0,9603	1,02 [0,41; 2,59]	0,2 [-8,5; 9,0]
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Jegliche PT	Woche 12	22/94 (23,4)	8/96 (8,3)	2,81 [1,32; 5,99] p=0,003	3,36 [1,41; 8,00]	15,1 [4,9; 25,3]
Übelkeit	Woche 12	17/94 (18,1)	1/96 (1,0)	17,36 [2,36; >99,99] p=<0,0001	20,97 [2,73; >99,99]	17,0 [9,0; 25,1]



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

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
		n/N <sup>b</sup> (%)	n/N <sup>b</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>c</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	RD [95 %-KI] <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Jegliche PT	Woche 12	14/94 (14,9)	9/96 (9,4)	1,59 [0,72; 3,49] p=0,2429	1,69 [0,69; 4,12]	5,5 [-3,7; 14,8]
<p>Quelle: (59)</p> <p>a: MedDRA-Version 24.0</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen im SAS</p> <p>c: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); vs.: Versus</p>						

In der Studie JADE TEEN zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in der Kategorie UE jeglichen Schweregrads zu Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 % KI]: 2,81 [1,32; 5,99];  $p = 0,0030$ ). Für die dazugehörige PT Übelkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib (RR [95 % KI]: 17,36 [2,36; >99,99];  $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, nach SOC und PT aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg n (%) N <sup>b</sup> =94	Dupilumab 300 mg n (%) N <sup>b</sup> =96
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Jegliche PT	Woche 12	0 (0,0)	2 (1,1)
Infektion der oberen Atemwege	Woche 12	0 (0,0)	1 (1,0)
Wundabszess	Woche 12	0 (0,0)	1 (1,0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (1,1)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Woche 12	1 (1,1)	0 (0,0)
Übelkeit	Woche 12	1 (1,1)	0 (0,0)
Erbrechen	Woche 12	1 (1,1)	0 (0,0)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Jegliche PT	Woche 12	1 (1,1)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	Woche 12	1 (1,1)	0 (0,0)
Quelle: (59)			
a: MedDRA-Version 24.0			
b: Anzahl der Patient:innen im SAS			
MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PT: Bevorzugte Bezeichnung ( <i>Preferred Term</i> ); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )			

Tabelle 4-86: Ergebnisse für spezifische UE aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Auswertungs- zeitpunkt	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg		
	n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>Superinfektionen</b>					
Woche 12	0/94 (0,0)	0/96 (0,0)	NA	NA	NA
<b>Herpes zoster</b>					
Woche 12	0/94 (0,0)	0/96 (0,0)	NA	NA	NA
<b>Konjunktivitis</b>					
Woche 12	0/94 (0,0)	2/96 (2,1)	<0,01 [<0,01; NE] p=0,6846	<0,01 [<0,01; NE]	-4,4 [-25,4; 16,7]
<b>Akne</b>					
Woche 12	5/94 (5,3)	1/96 (1,0)	5,11 [0,61; 42,89] p=0,0917	5,34 [0,61; 46,58]	4,3 [-0,7; 9,2]
<b>Follikulitis</b>					
Woche 12	2/94 (2,1)	1/96 (1,0)	2,04 [0,19; 22,15] p=0,5493	2,07 [0,18; 23,17]	1,1 [-2,5; 4,6]
Quelle: (59) a: Anzahl der Patient:innen im SAS b: RR, OR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht anwendbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus					

In der Studie JADE TEEN zeigte sich für Konjunktivitis, Akne und Follikulitis in der Kategorie spezifische UE jeglichen Schweregrades bis zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Konjunktivitis: RR [95 % KI]: <0,01 [<0,01; NE]; p = 0,6846; Akne: RR [95 % KI]: 5,11 [0,61; 42,89]; p = 0,0917; Follikulitis: RR [95 % KI]: 2,04 [0,19; 22,15]; p = 0,5493).

## Evidenztransfer der Verträglichkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen auf Jugendliche

### Vergleichbarkeit der Verträglichkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen und Jugendlichen

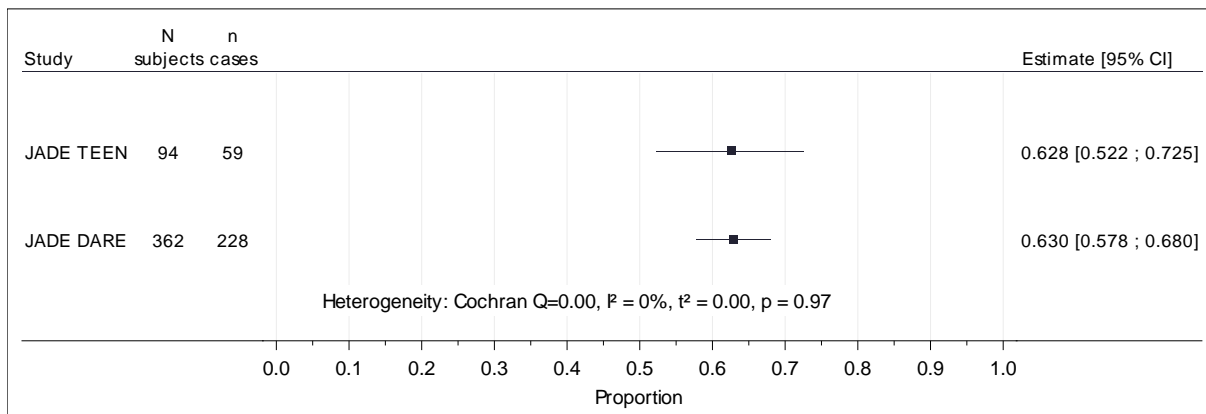


Abbildung 4-16: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (UE jeglichen Schweregrades) zu Woche 12

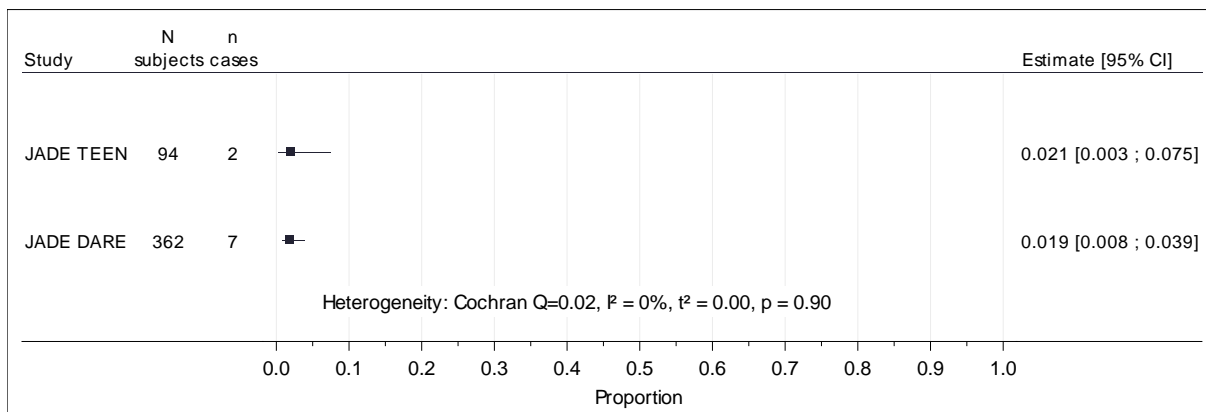


Abbildung 4-17: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Schwere UE) zu Woche 12

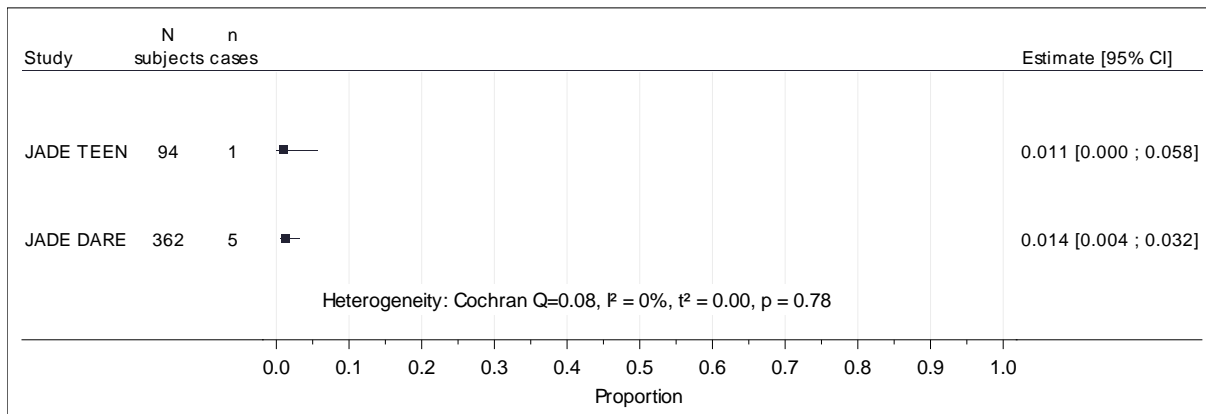


Abbildung 4-18: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (SUE) zu Woche 12

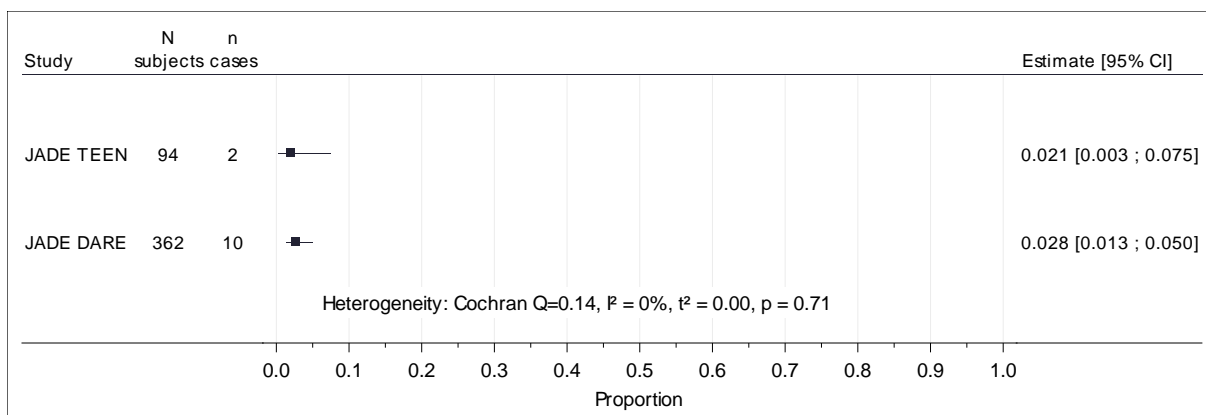


Abbildung 4-19: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (UE, die zum Therapieabbruch führten) zu Woche 12

Die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zeigten für das Auftreten von UE jeglichen Schweregrades, schweren UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, zu Woche 12 eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19).

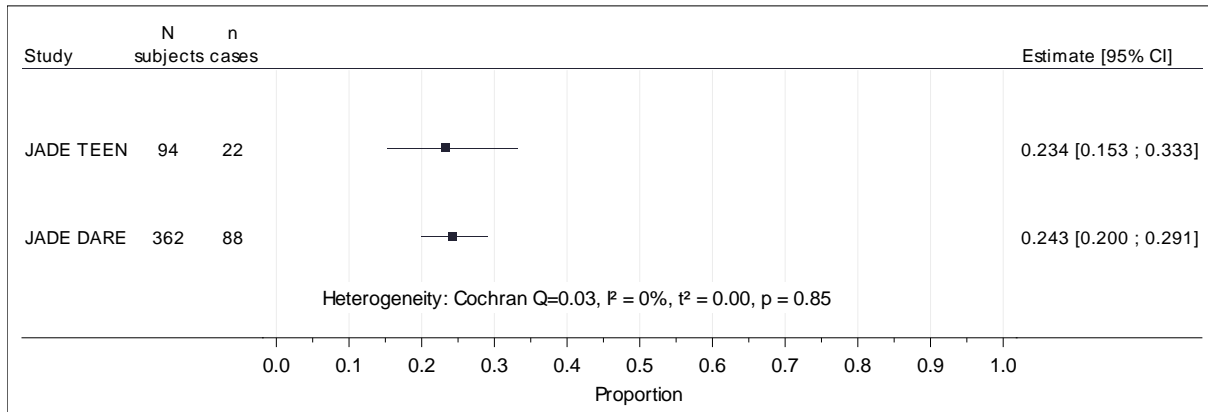


Abbildung 4-20: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) zu Woche 12

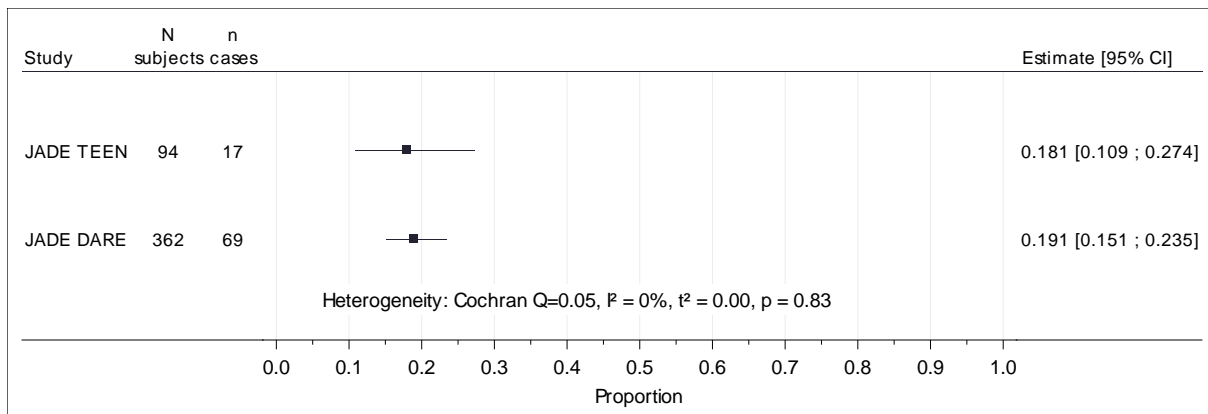


Abbildung 4-21: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit) zu Woche 12

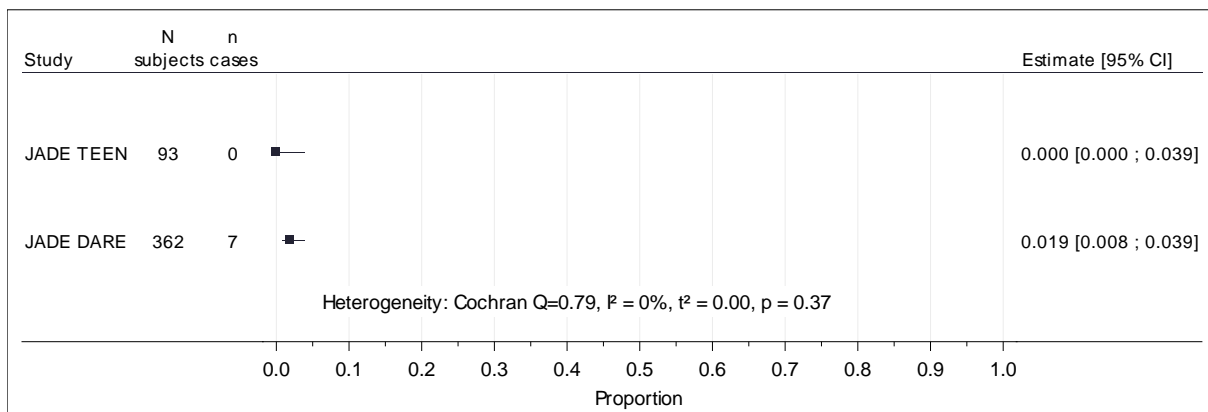


Abbildung 4-22: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Untersuchungen: Abnahme der natürlichen Killerzellen) zu Woche 12

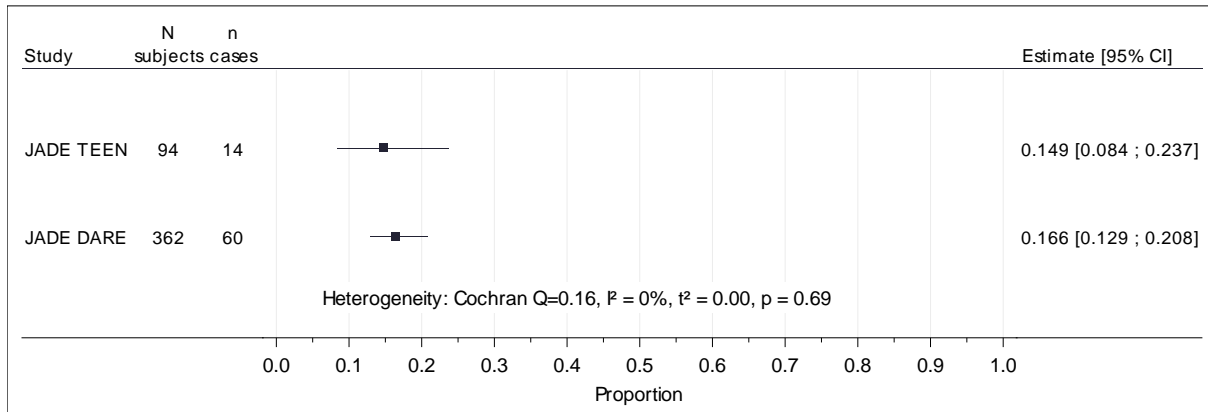


Abbildung 4-23: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Nervensystems) zu Woche 12

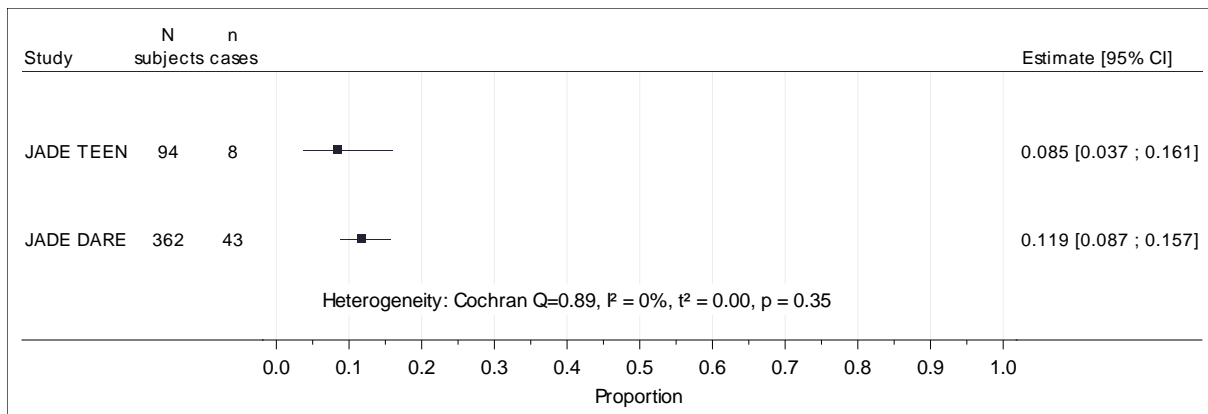


Abbildung 4-24: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen) zu Woche 12

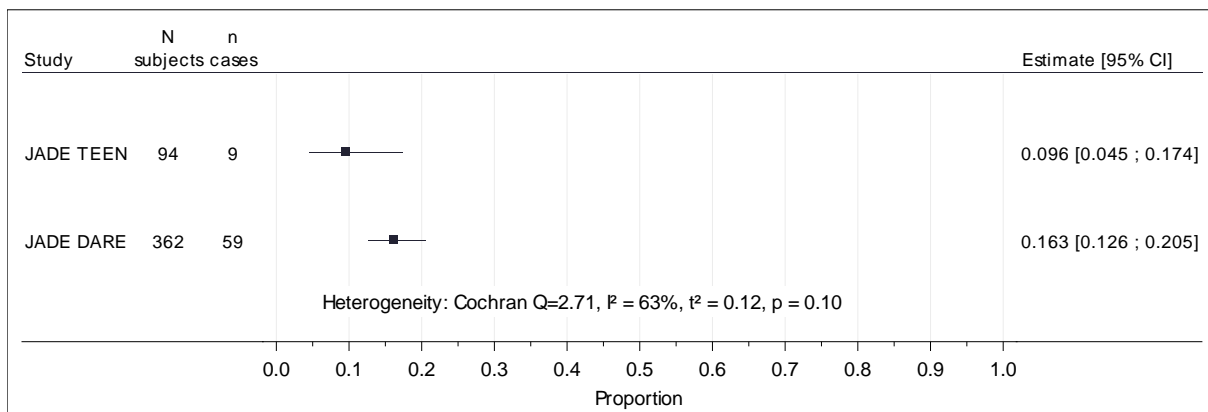


Abbildung 4-25: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) zu Woche 12

Die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zeigten für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu Woche 12 eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-20, Abbildung 4-23 und Abbildung 4-25). Für die dazugehörigen PT Übelkeit und Kopfschmerzen sowie für das PT Abnahme der natürlichen Killerzellen zeigte sich ebenfalls zu Woche 12 eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-21 und Abbildung 4-24).

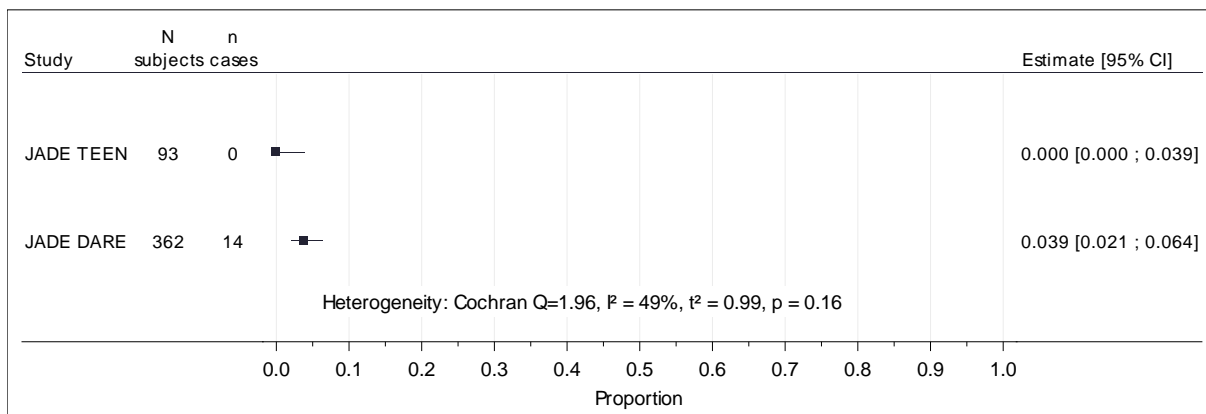


Abbildung 4-26: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Superinfektionen) zu Woche 12

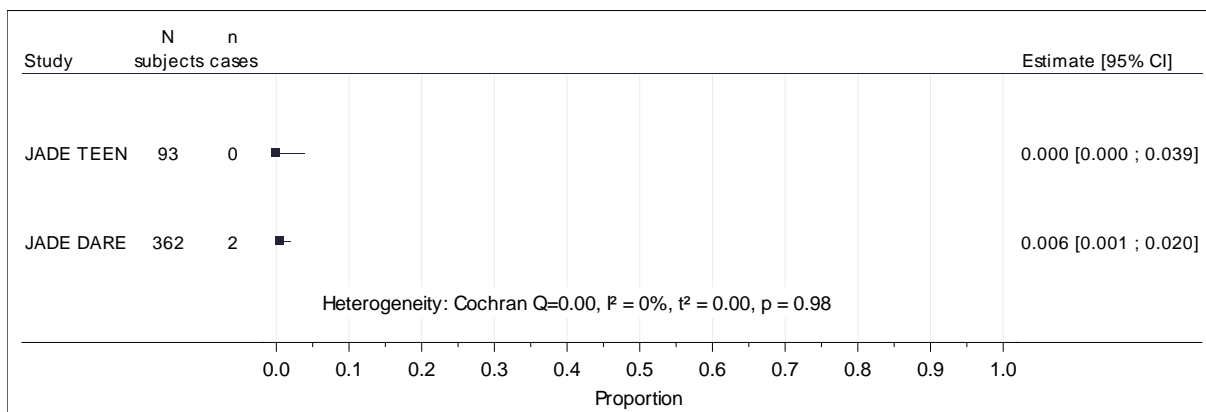


Abbildung 4-27: Heterogenität (Cochran's Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Herpes zoster) zu Woche 12



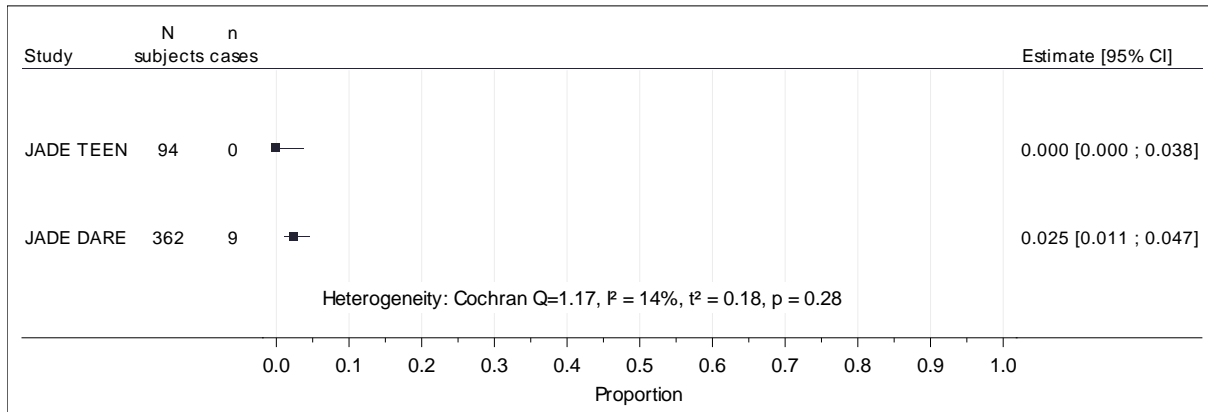


Abbildung 4-28: Heterogenität (Cochran’s Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Konjunktivitis) zu Woche 12

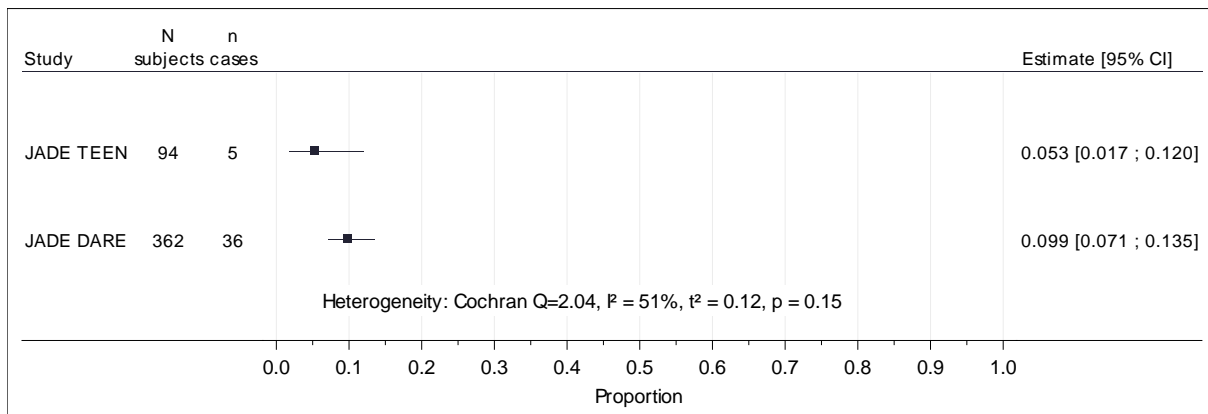


Abbildung 4-29: Heterogenität (Cochran’s Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Akne) zu Woche 12

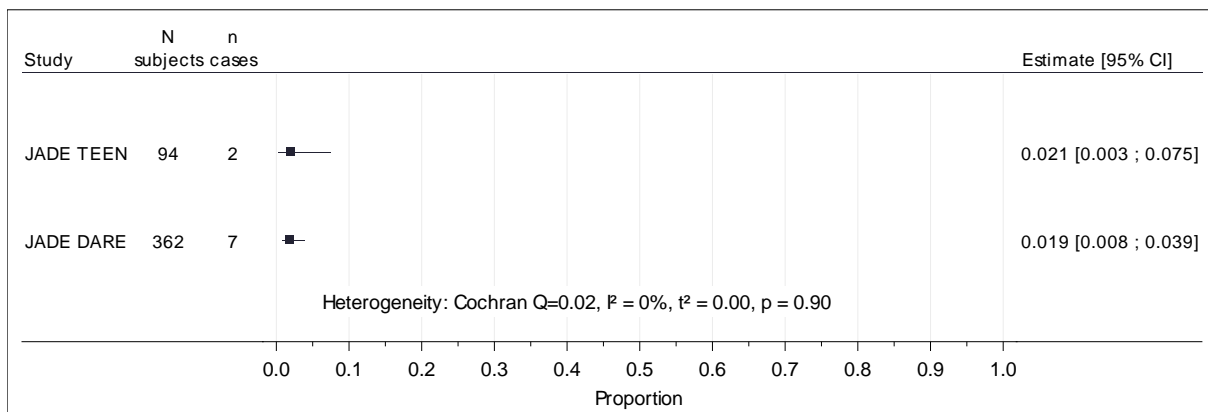


Abbildung 4-30: Heterogenität (Cochran’s Q-Test) der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte zu Verträglichkeit (Spezifische UE - Follikulitis) zu Woche 12

Die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zeigten für das Auftreten von den spezifischen UE Superinfektionen, Herpes zoster, Konjunktivitis, Akne und Follikulitis zu Woche 12 eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-26, Abbildung 4-27, Abbildung 4-28, Abbildung 4-29 und Abbildung 4-30).

### **Fazit**

Die Responderaten für die Endpunkte zu Verträglichkeit der Studie JADE DARE zu Woche 12 sind mit den Responderaten der Studie JADE TEEN zu Woche 12 statistisch vergleichbar. Es kann analog zu den Erwachsenen von einem anhaltend guten Sicherheitsprofil bei Jugendlichen über Woche 12 hinaus ausgegangen werden, da Pathogenese und Krankheitsbild der AD bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar sind. Die Ergebnisse der Endpunkte zu Verträglichkeit zu Woche 26 der Studie JADE DARE sind somit auf die Jugendlichen übertragbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt sind.

### **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.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

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

Ziel einer Subgruppenanalyse ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen, Behandlungsspezifika und weiteren Merkmalen aufzudecken. Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden (Version 7.0) erwähnt, sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen kritisch zu diskutieren (10). Dies trifft insbesondere auf post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zu.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Im vorliegenden Fall werden für die 80 Analysen zu den dargestellten Endpunkten je 4 Subgruppenanalysen betrachtet. Dies ergibt  $80 * 4 = 320$  medizinisch zu beurteilende Einzeltests.

Dementsprechend ergeben sich für die 320 Einzeltests schätzungsweise 16 ( $320 * 0,05$ ) zu erwartende falsch-positive Ergebnisse des Interaktionstests.

Die vorliegenden Subgruppenanalysen haben aus statistischer Sicht einen rein explorativen Charakter und sollten ohne medizinische oder andere Rationale nicht im Sinne einer konfirmatorischen Analyse interpretiert werden.

Für welche Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, ist in der Tabelle 4-87 zusammengefasst.

Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

<b>Kategorie</b> <b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Krankheitsschwere zu Baseline</b>
<b>Morbidität</b>				
<b>EASI</b>				
JADE DARE	•	•	•	•
JADE TEEN	•	•	•	•
<b>SCORAD</b>				
JADE DARE	•	•	•	•
JADE TEEN	•	•	•	•
<b>POEM-Score</b>				
JADE DARE	•	•	•	•
JADE TEEN	•	•	•	•
<b>Peak Pruritus NRS</b>				
JADE DARE	•	•	•	•
JADE TEEN	•	•	•	•
<b>EQ-5D(-Y) VAS</b>				
JADE DARE	•	•	•	•
JADE TEEN	•	•	•	•
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<b>(C)DLQI</b>				
JADE DARE	•	•	•	•

Kategorie Endpunkt Studie				
	Alter	Geschlecht	Region	Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i>
JADE TEEN	•	•	•	•
<b>Verträglichkeit</b>				
JADE DARE	•	•	•	•
JADE TEEN	•	•	•	•
<p>•: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse</p> <p>(C)DLQI: (<i>Children's</i>) <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>;  EQ-5D(-Y): <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions (Youth Scale)</i>; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>;  POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala</i>  (<i>Visual Analogue Scale</i>)</p>				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-88 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien JADE DARE und JADE TEEN

Kategorie Endpunkt Studie	Auswertungs- zeitpunkt				
		Alter	Geschlecht	Region	Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i>
<b>Morbidität</b>					
<b>EASI-75</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,1457	<b>p=0,0347</b>	p=0,6301	p=0,2971
	Woche 26	p=0,0951	<b>p=0,0280</b>	p=0,5379	p=0,4236
JADE TEEN	Woche 12	p=0,7006	p=0,4468	<b>p=0,0303</b>	p=0,0873
<b>EASI-90</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,3564	p=0,1618	p=0,1067	p=0,788
	Woche 26	p=0,6895	p=0,2428	p=0,5107	p=0,4499
JADE TEEN	Woche 12	p=0,5035	p=0,4307	p=0,2462	p=0,9846
<b>EASI-100</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,4518	p=0,4518	p=0,1169	p=0,9467
	Woche 26	p=0,1947	p=0,2046	p=0,4341	p=0,3916

Kategorie Endpunkt Studie	Auswertungs- zeitpunkt					Krankheitschwere zu <i>Baseline</i>
		Alter	Geschlecht	Region		
JADE TEEN	Woche 12	p=0,7276	p=0,1811	p=0,255	p=0,4321	
<b>SCORAD-75</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,3334	p=0,6462	<b>p=0,0045</b>	p=0,8589	
	Woche 26	p=0,2069	p=0,1104	p=0,3197	p=0,0893	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,7994	p=0,2167	<b>p=0,0464</b>	p=0,3459	
<b>SCORAD-90</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,4752	p=0,2318	p=0,0573	p=0,3015	
	Woche 26	p=0,5685	p=0,1356	p=0,1251	p=0,4942	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,9259	p=0,1836	p=0,1135	p=0,8706	
<b>SCORAD-100</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,3360	p=0,9547	p=0,5209	p=0,4451	
	Woche 26	p=0,3246	p=0,2219	p=0,2424	p=0,2397	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,8841	p=0,1699	p=0,9486	p=0,5059	
<b>Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,2639	p=0,4891	p=0,8576	p=0,5525	
	Woche 26	p=0,1194	p=0,5289	p=0,6651	p=0,6804	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,6253	p=0,726	p=0,1239	p=0,9046	
<b>Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,6465	p=0,9376	p=0,8118	p=0,4476	
	Woche 26	<b>p=0,0094</b>	p=0,4235	p=0,2567	p=0,9166	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,1579	p=0,6328	p=0,4377	p=0,7282	
<b>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert in der <i>Peak Pruritus NRS</i></b>						
JADE DARE	Woche 12	<b>p=0,0495</b>	p=0,5999	p=0,1069	p=0,4025	
	Woche 26	p=0,1958	p=0,2229	p=0,1556	p=0,8374	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,5223	p=0,7702	p=0,5058	p=0,1868	
<b>Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus NRS</i>-Score = 0 oder 1</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,0658	p=0,5906	p=0,8815	p=0,4747	
	Woche 26	<b>p=0,0437</b>	p=0,1628	p=0,3786	p=0,4227	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,5179	p=0,6841	p=0,8159	p=0,9027	

Kategorie Endpunkt Studie	Auswertungs- zeitpunkt				
		Alter	Geschlecht	Region	Krankheits schwere zu <i>Baseline</i>
<b>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert in der EQ-5D(-Y) VAS</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,4273	p=0,4648	p=0,2849	p=0,3014
	Woche 26	p=0,5001	p=0,5382	p=0,2624	p=0,6435
JADE TEEN	Woche 12	p=0,6272	p=0,8854	p=0,1577	p=0,4882
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Anteil der Patient:innen mit (C)DLQI-Score von 0 oder 1</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,3205	p=0,3205	p=0,7702	p=0,9146
	Woche 26	p=0,0807	p=0,5958	p=0,8316	p=0,5303
JADE TEEN	Woche 12	p=0,5333	p=0,9548	p=0,0577	p=0,8366
<b>Verträglichkeit</b>					
<b>UE jeglichen Schweregrades</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,6440	p=0,8388	p=0,5431	p=0,1736
	Woche 26	p=0,5042	p=0,6631	p=0,9036	p=0,8701
JADE TEEN	Woche 12	p=0,4677	p=0,3850	p=0,8874	p=0,5912
<b>Schwere UE</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,5005	p=0,5386	p=0,9990	p=0,5017
	Woche 26	p=0,4442	p=0,2392	p=0,8432	p=0,4201
JADE TEEN	Woche 12	p=0,3688	p=0,7330	p=0,7489	p=0,4155
<b>SUE</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,5703	p=0,7294	p=0,7499	p=0,8551
	Woche 26	p=0,6669	p=0,9268	p=0,9862	p=0,9783
JADE TEEN	Woche 12	p=0,5154	p=0,7967	p=0,9113	p=0,6186
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>					
JADE DARE	Woche 12	p=0,3617	p=0,2710	p=0,9284	p=0,3852
	Woche 26	p=0,1535	p=0,4137	p=0,5066	p=0,3041
JADE TEEN	Woche 12	p=0,3688	p=0,5289	p=0,4550	p=0,1295
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Konjunktivitis</b>					
JADE DARE	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-
	Woche 26	p=0,3803	p=0,4937	p=0,2628	p=0,2401
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-

Kategorie Endpunkt Studie	Auswertungs- zeitpunkt	Alter			Geschlecht		Region		Krankheitsschwere zu Baseline
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Follikulitis</b>									
JADE DARE	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 26	p=0,7526	p=0,0729	p=0,7124	p=0,1476				
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>									
JADE DARE	Woche 12 <sup>a</sup>	p=0,1790	<b>p=0,0150</b>	<b>p=0,0142</b>	p=0,8460				
	Woche 26	<b>p=0,0148</b>	<b>p=0,0005</b>	<b>p=0,0039</b>	p=0,4477				
JADE TEEN	Woche 12	p=0,9383	p=0,4915	p=0,2652	p=0,8087				
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit</b>									
JADE DARE	Woche 12	<b>p=0,0166</b>	<b>p=0,0003</b>	p=0,0543	p=0,5278				
	Woche 26	<b>p=0,0132</b>	<b>p&lt;0,0006</b>	<b>p=0,0019</b>	p=0,7016				
JADE TEEN	Woche 12	p=0,8169	p=0,3386	p=0,0582	p=0,8605				
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen</b>									
JADE DARE	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 26	p=0,2587	p=0,0936	p=0,8619	p=0,9906				
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Untersuchungen</b>									
JADE DARE	Woche 12	p=0,2524	p=0,4406	p=0,3324	p=0,4691				
	Woche 26 <sup>a</sup>	-	-	-	-				
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-				
<b>Häufige UE nach SOC und PT – Untersuchungen: Abnahme der natürlichen Killerzellen</b>									
JADE DARE	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
	Woche 26	p=0,5919	p=0,8670	NE	p=0,9343				
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-				
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems</b>									
JADE DARE	Woche 12	p=0,9605	p=0,7065	p=0,6765	p=0,5451				
	Woche 26	p=0,6772	p=0,7148	p=0,9048	p=0,2787				
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-				
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen</b>									
JADE DARE	Woche 12	p=0,3699	p=0,4249	p=0,9516	p=0,6372				
	Woche 26	p=0,4922	p=0,5872	p=0,9443	p=0,6865				



Kategorie Endpunkt Studie	Auswertungs- zeitpunkt					Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i>
		Alter	Geschlecht	Region		
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,5064	p=0,9193	p=0,4334	p=0,7526	
	Woche 26	p=0,1683	p=0,5853	p=0,4840	p=0,6464	
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	
<b>Häufige UE nach SOC und PT - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Akne</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,9090	p=0,9659	p=0,3836	p=0,3234	
	Woche 26	p=0,7370	p=0,7950	p=0,1633	p=0,1346	
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	
<b>Spezifische UE - Superinfektionen</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,4081	p=0,9565	p=0,5669	p=0,5869	
	Woche 26	p=0,8103	p=0,4216	p=0,9965	p=0,6238	
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	
<b>Spezifische UE – Herpes Zoster</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,2880	p=0,9677	p=0,7853	p=0,8525	
	Woche 26	p=0,4405	p=0,8457	p=0,9636	p=0,2721	
JADE TEEN	Woche 12 <sup>a</sup>	-	-	-	-	
<b>Spezifische UE – Akne</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,9090	p=0,9659	p=0,3836	p=0,3234	
	Woche 26	p=0,7300	p=0,5116	p=0,1721	p=0,1911	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,1962	p=0,7608	p=0,2121	p=0,6039	
<b>Spezifische UE - Follikulitis</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,1512	p=0,0511	p=0,9020	p=0,6984	
	Woche 26	p=0,9812	p=0,1122	p=0,5893	p=0,2092	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,1649	p=0,4201	p=0,9049	p=0,8146	
<b>Spezifische UE - Konjunktivitis</b>						
JADE DARE	Woche 12	p=0,8323	p=0,0986	p=0,4118	p=0,4179	
	Woche 26	p=0,8350	p=0,3281	p=0,1573	<b>p=0,0225</b>	
JADE TEEN	Woche 12	p=0,4160	p=0,8254	p=0,7289	p=0,9055	
Quelle: (59)						

<b>Kategorie</b>	<b>Auswertungs-zeitpunkt</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Region</b>	<b>Krankheitschwere zu Baseline</b>
Studie					
<p>a: Hauptanalyse nicht statistisch signifikant oder fällt nicht unter häufige UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind</p> <p>AD: Atopische Dermatitis; (C)DLQI: (<i>Children's</i>) <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D(-Y): <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions (Youth Scale)</i>; NA: Nicht anwendbar; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>); vs.: Versus</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 Mortalität**

##### **4.3.1.3.2.1.1 Gesamtmortalität**

#### **JADE DARE**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

**JADE TEEN**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

**4.3.1.3.2.2 Morbidität****4.3.1.3.2.2.1 Krankheitsschwere****4.3.1.3.2.2.1.1 EASI****JADE DARE**

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EASI-75</b>				
<b>Geschlecht, p=0,0347</b>				
Woche 12	Männlich	148/193 (76,7)	111/204 (54,4)	1,41 [1,22; 1,63] p<0,0001
	Weiblich	126/126 (74,6)	112/161 (69,6)	1,07 [0,94; 1,23] p=0,3280
<b>Geschlecht, p=0,0280</b>				
Woche 26	Männlich	137/193 (71,0)	134/204 (65,7)	1,08 [0,95; 1,24] p=0,2568
	Weiblich	117/169 (69,2)	127/161 (78,9)	0,88 [0,77; 1,00] p=0,0464
Quelle: (59)				
a: Anzahl der Patient:innen im FAS in der jeweiligen Subgruppenkategorie, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm;				
N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis;				
RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko				

Es zeigte sich für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-75) zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. In der Subgruppe „männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

In der Subgruppe „weiblich“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-75) zu Woche 26 zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. In der Subgruppe „weiblich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „männlich“ ist der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

## JADE TEEN

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>EASI-75</b>				
<b>Region, p=0,0303</b>				
Woche 26	Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien	20/28 (71,4)	20/33 (60,6)	1,18 [0,82; 1,69] p=0,4269
	Europa	22/29 (75,9)	5/27 (18,5)	4,1 [1,81; 9,28] p<0,0001*
	Asien	22/28 (78,6)	11/29 (37,9)	2,07 [1,25; 3,43] p=0,0030
	Lateinamerika	3/9 (33,3)	3/7 (42,9)	0,78 [0,22; 2,74] p=1,0000
Quelle: (59)				
a: Anzahl der Patient:innen im FAS in der jeweiligen Subgruppenkategorie, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm;				
N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis;				
RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko				

Es zeigte sich für den Endpunkt Krankheitsschwere (EASI-75) zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. In den Subgruppen „Europa“ und „Asien“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien“ ist der Effekt ebenfalls

gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Lateinamerika“ ist der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

#### 4.3.1.3.2.2.1.2 SCORAD

#### JADE DARE

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>SCORAD-75</b>				
<b>Region, p=0,0045</b>				
Woche 12	Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien	77/177 (43,5)	47/195 (24,1)	1,8 [1,34; 2,44] p=0,0001
	Europa	36/150 (24,0)	32/132 (24,2)	0,99 [0,65; 1,50] p=1,0000
	Asien	5/17 (29,4)	5/19 (26,3)	1,12 [0,39; 3,20] p=1,0000
	Lateinamerika	15/18 (83,3)	9/19 (47,4)	1,76 [1,05; 2,95] p=0,0382
Quelle: (59)				
a: Anzahl der Patient:innen im FAS in der jeweiligen Subgruppenkategorie, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>				

Es zeigte sich für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-75) zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. In den Subgruppen „Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien“ und „Lateinamerika“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „Asien“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Europa“ ist der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

**JADE TEEN**

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD) aus RCT (JADE TEEN) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Placebo	Abrocitinib 200 mg vs. Placebo
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>SCORAD-75</b>				
<b>Region, p=0,0464</b>				
Woche 12	Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien	7/28 (25,0)	9/33 (27,3)	0,92 [0,39; 2,14] p=1,0000
	Europa	10/28 (35,7)	0/27 (0,0)	20,28 [1,25; 329,82] p=0,0007
	Asien	13/28 (46,4)	2/29 (6,9)	6,73 [1,67; 27,17] p=0,0008
	Lateinamerika	2/9 (22,2)	1/7 (14,3)	1,56 [0,17; 13,87] p=1,0000
Quelle: (59)				
a: Anzahl der Patient:innen im FAS in der jeweiligen Subgruppenkategorie, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>				

Es zeigte sich für den Endpunkt Krankheitsschwere (SCORAD-75) zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. In den Subgruppen „Europa“ und „Asien“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „Lateinamerika“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „USA/ Kanada/ Australien“ ist der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

**4.3.1.3.2.2.2 Patientenberichtete Symptomatik (POEM)****JADE DARE**

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0</b>				
<b>Alter, p=0,0094</b>				
Woche 26	< 40 Jahre	22/227 (9,7)	19/247 (7,7)	1,26 [0,70; 2,27] p=0,5137
	≥ 40 Jahre	27/132 (20,5)	7/118 (5,9)	14,5 [6,4; 22,6] p=0,0008
Quelle:(59)				
a: Anzahl der Patient:innen im FAS in der jeweiligen Subgruppenkategorie, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measures</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus				

Es zeigte sich für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0) zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. In der Subgruppe „≥ 40 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „< 40 Jahre“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

**JADE TEEN**

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

4.3.1.3.2.2.3 Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS)

## JADE DARE

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert in der <i>Peak Pruritus</i> NRS</b>				
<b>Alter, p=0,0495</b>				
Woche 12	< 40 Jahre	135/227 (59,5)	148/246 (60,2)	0,99 [0,85; 1,15] p=0,9253
	$\geq 40$ Jahre	100/130 (45,5)	76/118 (64,4)	1,19 [1,01; 1,41] p=0,0358
<b>Anteil der Patient:innen mit <i>Peak Pruritus</i> NRS-Score = 0 oder 1</b>				
<b>Alter, p=0,0437</b>				
Woche 26	< 40 Jahre	79/230 (34,3)	80/247 (32,4)	1,06 [0,82; 1,37] p=0,6977
	$\geq 40$ Jahre	60/132 (45,5)	34/118 (28,8)	1,58 [1,12; 2,22] p=0,0088
Quelle:(59)				
a: Anzahl der Patient:innen im FAS in der jeweiligen Subgruppenkategorie, die zu <i>Baseline</i> das entsprechende <i>Response</i> -Kriterium erreicht haben				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
FAS: <i>Full-Analysis-Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus				

Es zeigte sich für den Endpunkt Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert in der *Peak Pruritus* NRS) zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. In der Subgruppe „ $\geq 40$  Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „< 40 Jahre“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus* NRS-Score = 0 oder 1) zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal



„Alter“. In der Subgruppe „ $\geq 40$  Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „ $< 40$  Jahre“ ist der Effekt ebenfalls gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

#### **JADE TEEN**

Für den Endpunkt Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

#### **4.3.1.3.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS)**

##### **JADE DARE**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

##### **JADE TEEN**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

#### **4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### **4.3.1.3.2.3.1 Krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI)**

##### **JADE DARE**

Für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

##### **JADE TEEN**

Für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität (DLQI) zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

**4.3.1.3.2.4 Verträglichkeit****JADE DARE**

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Häufige UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Häufige UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
<b>Alter, p=0,0148</b>				
Woche 26	< 40 Jahre	53/230 (23,0)	7/247 (2,8)	8,13 [3,77; 17,52] p<0,0001
	≥ 40 Jahre	17/132 (12,9)	4/118 (3,4)	3,80 [1,32; 10,97] p=0,0136
<b>Geschlecht, p=0,0150</b>				
Woche 12	Männlich	31/193 (16,1)	7/204 (3,4)	4,68 [2,11; 10,38] p<0,0001
	Weiblich	57/169 (33,7)	16/161 (9,9)	3,39 [2,04; 5,66] p<0,0001
<b>Geschlecht, p=0,0005</b>				
Woche 26	Männlich	21/193 (10,9)	4/204 (2,0)	5,55 [1,94; 15,87] p=0,0014
	Weiblich	49/169 (29,0)	7/161 (4,3)	6,67 [3,11; 14,29] p<0,0001
<b>Region, p=0,0142</b>				
Woche 12	Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien	50/177 (28,2)	10/195 (5,1)	5,51 [2,88; 10,53] p<0,0001
	Europa	36/150 (24,0)	10/132 (7,6)	3,17 [1,64; 6,13] p=0,0002
	Asien	2/17 (11,8)	3/19 (15,8)	0,75 [0,14; 3,94] p=1,0000

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
	Lateinamerika	0/18 (0,0)	0/19 (0,0)	1,05 [0,02; 50,43] p=NE
<b>Region, p=0,0005</b>				
Woche 26	Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien	39/177 (22,0)	6/195 (3,1)	7,16 [3,11; 16,51] p<0,0001
	Europa	30/150 (20,0)	5/132 (3,8)	5,28 [2,11; 13,21] p=0,0004
	Asien	1/17 (5,9)	0/19 (0,0)	2,29 [0,08; 64,21] p=0,6252
	Lateinamerika	0/18 (0,0)	0/19 (0,0)	NA
Quelle:(59) a: Anzahl der Patient:innen im SAS b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht anwendbar; NE: <i>Not Estimable</i> ; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; SOC: Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> ); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus				

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. In den Subgruppen „< 40 Jahre“ und „≥ 40 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. In den Subgruppen „weiblich“ und „männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. In den Subgruppen „weiblich“ und „männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. In den Subgruppen „Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien“ und „Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „Asien“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Lateinamerika“ sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen entsprechende Ereignisse aufgetreten.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. In den Subgruppen „Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien“ und „Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „Asien“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Lateinamerika“ sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen entsprechende Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Häufige UE nach PT Übelkeit aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Häufige UE nach PT Übelkeit</b>				
<b>Alter, p=0,0166</b>				
Woche 12	< 40 Jahre	52/230 (22,6)	4/247 (1,6)	13,96 [5,13; 37,99] p<0,0001
	≥ 40 Jahre	17/132 (12,9)	3/118 (2,5)	5,07 [1,52; 16,85] p=0,0040
<b>Alter, p=0,0132</b>				
Woche 26	< 40 Jahre	53/230 (23,0)	5/247 (2,0)	11,38 [4,63; 27,98] p<0,0001
	≥ 40 Jahre	17/132 (12,9)	3/118 (2,5)	5,07 [1,52; 16,85] p=0,0082

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Geschlecht, p=0,0003</b>				
Woche 12	Männlich	21/193 (10,9)	2/204 (1,0)	11,10 [2,64; 46,70] p<0,0001
	Weiblich	48/169 (28,4)	5/161 (3,1)	9,15 [3,74; 22,39] p<0,0001
<b>Geschlecht, p=0,0006</b>				
Woche 26	Männlich	21/193 (10,9)	2/204 (1,0)	11,10 [2,64; 46,70] p=0,0010
	Weiblich	49/169 (29,0)	6/161 (3,7)	7,78 [3,43; 17,66] p<0,0001
<b>Region, p=0,0019</b>				
Woche 26	Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien	39/177 (22,0)	4/195 (2,1)	10,74 [3,29; 29,45] p<0,0001
	Europa	30/150 (20,0)	4/132 (3,0)	6,60 [2,39; 18,24] p=0,0003
	Asien	1/17 (5,9)	0/19 (0,0)	2,29 [0,08; 64,21] p=0,6252
	Lateinamerika	0/18 (0,0)	0/19 (0,0)	NA
Quelle: (59)				
a: Anzahl der Patient:innen im SAS				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht anwendbar; NE: <i>Not Estimable</i> ; PT: Bevorzugte Bezeichnung ( <i>Preferred Term</i> ); RR: Relatives Risiko; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SAS: <i>Safety- Analysis-Set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus				

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach PT Übelkeit zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. In den Subgruppen „< 40 Jahre“ und „≥ 40 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach PT Übelkeit zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“. In den Subgruppen „< 40 Jahre“ und „≥ 40 Jahre“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach PT Übelkeit zu Woche 12 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. In den Subgruppen „weiblich“ und „männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach PT Übelkeit zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. In den Subgruppen „weiblich“ und „männlich“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant.

Es zeigte sich für den Endpunkt UE nach PT Übelkeit zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“. In den Subgruppen „Vereinigte Staaten/ Kanada/ Australien“ und „Europa“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „Asien“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Lateinamerika“ sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen entsprechende Ereignisse aufgetreten.

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Spezifische UE Konjunktivitis zu Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Wirkstoff

Endpunkt Subgruppen- merkmal, Interaktion Auswertungs- zeitpunkt	Subgruppe	Abrocitinib 200 mg	Dupilumab 300 mg	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg
		n/N <sup>a</sup> (%)	n/N <sup>a</sup> (%)	RR [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Spezifische UE Konjunktivitis</b>				
<b>Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i>, p=0,0225</b>				
Woche 26	IGA = 3	3/216 (1,4)	28/220 (12,7)	0,11 [0,03; 0,35] p=0,0002
	IGA = 4	7/146 (4,8)	11/145 (7,6)	0,63 [0,25; 1,58] p=0,3280
Quelle:(59)				
a: Anzahl der Patient:innen im SAS				
b: RR inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels der unstratifizierten Wald-Methode				
IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i> ; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PT: Bevorzugte Bezeichnung ( <i>Preferred Term</i> ); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; RR: Relatives Risiko; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus				

Es zeigte sich für den Endpunkt spezifische UE Konjunktivitis zu Woche 26 ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsschwere zu *Baseline*“. In der Subgruppe „IGA = 3“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Abrocitinib statistisch signifikant. In der Subgruppe „IGA = 4“ ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

### JADE TEEN

Für die Endpunkte zu Verträglichkeit zeigten sich hinsichtlich der Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Interaktionstests.

#### 4.3.1.3.2.5 Fazit zu den Subgruppenanalysen

Insgesamt ist festzuhalten, dass für die Endpunkte Krankheitsschwere (EASI-90, EASI-100, SCORAD), patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit *POEM-Score* = 0-2), Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte gegenüber dem *Baseline*-Wert in der *Peak Pruritus NRS*), Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS), krankheitsspezifische Lebensqualität ([C]DLQI) und Verträglichkeit (UE jeglichen Schweregrades, Schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, PT Konjunktivitis, PT Follikulitis, PT Erbrechen, PT Abnahme der natürlichen Killerzellen, SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Kopfschmerzen, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Akne, spezifisches UE Superinfektionen, spezifisches UE Herpes

Zoster, spezifisches UE Akne, spezifisches UE Follikulitis) zu Woche 26 keine statistisch signifikanten Interaktionstests vorliegen und damit kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation vorliegt. Für die Endpunkte Krankheitsschwere (EASI-75), patientenberichtete Symptomatik (Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0), Juckreiz (Anteil der Patient:innen mit Peak Pruritus NRS-Score = 0 oder 1) und Verträglichkeit (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Übelkeit, spezifisches UE Konjunktivitis) liegen zu Woche 26 vereinzelt statistisch signifikante Interaktionstests vor. In der Gesamtschau besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge von falsch positiven Interaktionstests ausgegangen. Die gesamten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation können für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

#### 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	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
JADE DARE	ja (45–47)	ja (56)	ja (57)
JADE TEEN (ergänzend)	ja (52–54)	ja (51)	ja (55)

#### 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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: 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 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-102: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4.3.1.3.1.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-103: 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 4-104: 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 4-105: 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 4-106: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4.3.1.3.1.*

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 4-107: 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 4-108: 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 4.3.1.3.1.**

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.

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, *double-dummy*, aktivkontrollierten Phase-III-Studie

JADE DARE herangezogen, welche nach §5 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen ist, um sie auf die Zielpopulation der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren zu übertragen. Ein Evidenztransfer war notwendig, da die Studie an jugendlichen Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD – JADE TEEN – placebokontrolliert war und mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen die im Rahmen der Nutzenbewertung für chronische Erkrankungen geltende formale Anforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen nicht erfüllte. Die Studie JADE DARE war nicht Teil der initialen Einreichung bei der EMA und wurde erst nachträglich in das Studienprogramm für Abrocitinib aufgenommen, um den Anforderungen des G-BA an die Dauer von Studien zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen zu entsprechen. Die Studie schloss erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD ein, die gemäß Leitlinienkriterien für eine systemische Therapie infrage kamen, und beinhaltet einen direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT Dupilumab (Vorgangsnummer 2023-B-229). In beiden Behandlungsarmen der Studie konnten die Patient:innen eine Hintergrundtherapie mit einer nicht-medikamentösen AD-Therapie (z.B. Emollentien) sowie mit einer medikamentösen AD-Therapie (schwach bis mittelstark wirksame TCS/TCI) verwenden. Mit einer für die Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen angemessenen Behandlungsdauer von 26 Wochen erlaubt die Studie eine Bewertung patientenrelevanter Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der vorliegenden Nutzenbewertung diente die ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie JADE TEEN der Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JADE DARE auf die jugendliche Patientenpopulation. Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer – hinreichende Ähnlichkeit der Pathogenese und des Krankheitsbilds, die identische zVT, das Fehlen von Effektmodifikationen durch das Alter in der Studie JADE DARE, sowie überwiegend hinreichend große Effekte in der Studie JADE TEEN – sind gegeben (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und 4.3.1.3.1).

Das Verzerrungspotenzial der Studie JADE DARE wurde als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Auch für die patientenrelevanten Endpunkte, die für die Darstellung des Zusatznutzens herangezogen wurden, wurde aufgrund der doppelten Verblindung, der annähernd gleichlangen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsarmen, der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig eingestuft. Die Rücklaufquoten für Bewertungsbögen und Fragebögen zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte der Studie JADE DARE lagen zu jedem Zeitpunkt über 82 % und unterschieden sich zwischen den Behandlungsarmen zu keinem Zeitpunkt um mehr als 5,7 %.

Die Studienpopulation umfasste Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie geeignet waren. Zur Überprüfung der Eignung für eine systemische Therapie wurden die *Baseline*-Charakteristika der Patient:innen der Studien JADE DARE und JADE TEEN mit den Kriterien der Checkliste der AWMF-Leitlinie zur AD (8) abgeglichen. Die Patient:innen entsprachen der Zielpopulation von Abrocitinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet und waren sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf den deutschen Versorgungskontext

übertragbar. Die Hintergrundtherapie in beiden Behandlungsarmen der Studien JADE DARE und JADE TEEN entsprach dabei den Empfehlungen deutscher Leitlinien für die Behandlung von AD (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant. Sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Die Aussagesicherheit der für die Nutzenbewertung vorliegenden Studie JADE DARE ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene durchweg als hoch einzuschätzen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz für die jugendliche Patientenpopulation sowie des Evidenztransfers sind Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, als **Anhaltspunkt** zu bewerten.

#### **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.*

Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Abrocitinib umfasst die Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das vorliegende Nutzendossier umfasst die Zielpopulation der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Die AD ist eine chronische, entzündliche Hauterkrankung, die durch entzündete, juckende und schmerzende Hautläsionen, die entweder dauerhaft oder in Schüben auftreten, gekennzeichnet ist. Die Erkrankung geht oft mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität (Schlafstörungen, reduzierte Arbeitsproduktivität, negative Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden etc.) einher und wird von Patient:innen, insbesondere durch den Juckreiz und die Schmerzen, als sehr belastend empfunden (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1).

Es besteht ein hoher Bedarf an langfristig gut wirksamen und verträglichen Therapien, welche dauerhaft bei Patient:innen mit anhaltender, mittelschwerer bis schwerer AD gegeben werden können und die eine hohe Therapietreue und einfache Handhabbarkeit aufweisen. Mit Abrocitinib steht eine für die AD hochwirksame und oral einzunehmende Therapie zur Verfügung. Aufgrund seiner Wirkweise zeichnet sich Abrocitinib durch einen schnellen Wirkeintritt, eine rasche und anhaltende Linderung des Juckreizes als Leitsymptom der AD, eine Verringerung der Anzahl an Exazerbationen bzw. der betroffenen BSA und eine Verbesserung des Schweregrades der Erkrankung, der patientenberichteten Symptomatik, Ängsten und Depressionen, Schlafstörungen, des Hautschmerzes sowie der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus.

In der folgenden Tabelle 4-109 wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Abrocitinib gegenüber der zVT Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD mittels Evidenztransfer aufgezeigt. Es werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie JADE DARE zu Woche 26 dargestellt, die bereits die Grundlage für den Beschluss des G-BA zum Verfahren von Abrocitinib bei Erwachsenen bildeten (Vorgangsnummer 2022-01-15-D-771). Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie infrage kommt, gibt es einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abrocitinib gegenüber der zVT Dupilumab.

Tabelle 4-109: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD - Evidenztransfer der Studie JADE DARE zu Woche 26

Endpunkt	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0,6 % vs. 0 % -	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>EASI</b>		<b>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>
Verbesserung um $\geq 75$ %	70,2 % vs. 71,5 % RR = 0,98 [0,89; 1,08]; p = 0,6980	
Verbesserung um $\geq 90$ %	52,5 % vs. 47,1 % RR = 1,11 [0,96; 1,29]; p = 0,1472	
<b>Verbesserung um 100 %</b>	<b>21,8 % vs. 13,7 %</b> <b>RR = 1,59 [1,15; 2,20]; p=0,0046</b>	
<b>SCORAD</b>		
Verbesserung um $\geq 75$ %	41,99 % vs. 36,44 % RR = 1,15 [0,96; 1,38]; p = 0,1282	
<b>Verbesserung um <math>\geq 90</math> %</b>	<b>22,1 % vs. 14,3 %</b> <b>RR = 1,55 [1,13; 2,13]; p = 0,0067</b>	
<b>Verbesserung um 100 %</b>	<b>10,2 % vs. 6,0 %</b> <b>RR = 1,70 [1,02; 2,82]; p=0,0412</b>	
<b>POEM</b>		
<b>Gesamtscore = 0-2</b>	<b>29,6 % vs. 19,0 %</b> <b>RR = 1,56 [1,19; 2,03]; p = 0,0011</b>	
<b>Gesamtscore = 0</b>	<b>13,6 % vs. 7,1 %</b> <b>RR=1,92 [1,22; 3,01]; p=0,0049</b>	
<b>Peak Pruritus NRS</b>		
Verbesserung um $\geq 4$ Punkte	67,5 % vs. 62,9 % RR = 1,07 [0,96; 1,19]; p = 0,1978	
<b>Gesamtscore = 0-1</b>	<b>38,4 % vs. 31,2 %</b> <b>RR = 1,23 [1,01; 1,50]; p = 0,0425</b>	
<b>EQ-5D VAS</b>		
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte	3,6 % vs. 1,7 % RR = 2,20 [0,85; 5,71]; p = 0,1040	
<b>Lebensqualität</b>		
<b>DLQI</b>		<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
Gesamtscore = 0 oder 1	38,3 % vs. 31,6 % RR = 1,21 [0,99; 1,48]; p = 0,0603	

Endpunkt	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Gesamtraten</b>		<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
UE jeglichen Schweregrades (ergänzend)	74,0 % vs. 65,5 % RR = 1,13 [1,03; 1,24]; p = 0,0124	
Schwere UE	3,0 % vs. 2,2 % RR = 1,39 [0,56; 3,41]; p = 0,4763	
SUE	1,7 % vs. 1,6 % RR = 1,01 [0,33; 3,10]; p = 0,9885	
UE, die zum Therapieabbruch führten	2,5 % vs. 2,5 % RR = 1,01 [0,40; 2,51]; p = 0,9859	
<b>UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT</b>		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18,8 % vs. 20,8 % RR = 0,90 [0,67; 1,21]; p = 0,4911	
PT: COVID-19	4,1 % vs. 3,3 % RR = 1,26 [0,60; 2,65]; p = 0,5427	
<b>PT: Konjunktivitis</b>	<b>2,2 % vs. 9,6 %</b> <b>RR = 0,23 [0,11; 0,49]; p = 0,0001</b>	
<b>PT: Follikulitis</b>	<b>3,3 % vs. 0,8 %</b> <b>RR = 4,03 [1,15; 14,17]; p = 0,0296</b>	
PT: Herpes simplex	3,3 % vs. 1,4 % RR = 2,42 [0,86; 6,80]; p = 0,0936	
PT: Nasopharyngitis	3,9 % vs. 3,3 % RR = 1,18 [0,55; 2,51]; p = 0,6742	
PT: Oraler Herpes	2,5 % vs. 4,1 % RR = 0,60 [0,27; 1,36]; p = 0,2260	
PT: Infektion der oberen Atemwege	2,8 % vs. 2,5 % RR = 1,12 [0,46; 2,72]; p = 0,8022	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>19,3 % vs. 3,0 %</b> <b>RR = 6,42 [3,46; 11,91]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>PT: Übelkeit</b>	<b>19,3 % vs. 2,2 %</b> <b>RR = 8,82 [4,31; 18,07]; p &lt; 0,0001</b>	
PT: Erbrechen	3,0 % vs. 1,6 % RR = 1,85 [0,69; 4,95]; p = 0,2211	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2,8 % vs. 1,4 % RR = 2,02 [0,70; 5,84]; p = 0,1962	
PT: Erschöpfung	2,8 % vs. 1,4 % RR = 2,02 [0,70; 5,84]; p = 0,1962	
SOC: Untersuchungen	10,5 % vs. 7,1 % RR = 1,47 [0,91; 2,37]; p = 0,1112	

Endpunkt	Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg Ereignisanteile % vs. % Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3,9 % vs. 3,6 % RR = 1,09 [0,52; 2,28]; p = 0,8275	
<b>PT: Abnahme der natürlichen Killerzellen</b>	<b>2,8 % vs. 0,0 %</b> <b>RR = 20,19 [1,18; 344,43]; p = 0,0378</b>	
PT: SARS-CoV-2 positiv	4,1 % vs. 3,6 % RR = 1,16 [0,56; 2,41]; p = 0,6838	
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>15,2 % vs. 7,4 %</b> <b>RR = 2,05 [1,33; 3,18]; p = 0,0012</b>	
PT: Schwindelgefühl	2,8 % vs. 1,1 % RR = 2,52 [0,80; 7,96]; p = 0,1152	
<b>PT: Kopfschmerzen</b>	<b>13,0 % vs. 6,6 %</b> <b>RR = 1,97 [1,23; 3,16]; p = 0,0045</b>	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>16,9 % vs. 6,3 %</b> <b>RR = 2,67 [1,69; 4,22]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>PT: Akne</b>	<b>12,7 % vs. 2,7 %</b> <b>RR = 4,64 [2,38; 9,05]; p &lt; 0,0001</b>	
PT: Dermatitis atopisch	4,7 % vs. 3,8 % RR = 1,22 [0,61; 2,45]; p = 0,5666	
<b>Spezifische UE jeglichen Schweregrades</b>		
Superinfektionen	8,6 % vs. 6,0 % RR = 1,42 [0,84; 2,41]; p = 0,1912	
Herpes zoster	2,5 % vs. 0,6 % RR = 4,54 [0,99; 20,85]; p = 0,0520	
<b>Konjunktivitis</b>	<b>2,8 % vs. 10,7 %</b> <b>RR = 0,26 [0,13; 0,51]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>Akne</b>	<b>13,3 % vs. 3,0 %</b> <b>RR = 4,40 [2,32; 8,33]; p &lt; 0,0001</b>	
<b>Follikulitis</b>	<b>3,0 % vs. 0,8 %</b> <b>RR = 3,70 [1,04; 13,14]; p = 0,0433</b>	
<p>Analysen mit signifikantem Gruppenunterschied wurden fett markiert.</p> <p>a: In den Analysen zur Morbidität und Lebensqualität wurde der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4). In den Analysen zur Verträglichkeit wurde der Effektschätzer inklusive 95 %-KI und p-Wert berechnet anhand der unstratifizierten Approximation der Normalverteilung nach der Wald-Methode.</p> <p>AD: Atopische Dermatitis; COVID: Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measures</i>; PT: Bevorzugte Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>); RR: Relatives Risiko; SARS-CoV-2: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (<i>Visual Analogue Scale</i>); vs.: Versus</p>		



## Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie JADE DARE auftraten, wurde im Rahmen der UE erhoben. In der Studie gab es unter Abrocitinib 2 und unter Dupilumab keine Todesfälle.

In der Kategorie Mortalität ergibt sich daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

## Morbidität

Die Kategorie Morbidität umfasst AD-relevante Endpunkte, wie Krankheitsschwere (EASI, SCORAD), patientenberichtete Symptomatik (POEM), Juckreiz (*Peak Pruritus* NRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D[-Y] VAS).

Bei EASI und SCORAD handelt es sich um, auch in der Praxis anerkannte, und etablierte Instrumente, die den Schweregrad der AD und die Veränderungen der Haut, wie z. B. Erythem, Ödem, Abschürfung und Lichenifikation erfassen. Die für AD wesentlichen Symptome und deren Häufigkeit sowie der Gesundheitszustand wurden von den Patient:innen selbst berichtet und sind demnach als patientenrelevant anzusehen. Juckreiz gilt aufgrund der stark belastenden Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen als weiterer bedeutsamer Endpunkt in der AD. Eine klinisch relevante Verbesserung der Krankheitsschwere der AD und deren Symptome wie Juckreiz wurde meist schon nach 2 Wochen erreicht.

Eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT zeigte sich in der Studie JADE DARE zu Woche 26 in einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patient:innen mit einer 100%igen Verbesserung des Schweregrades der AD gemessen anhand des EASI (EASI-100) sowie einer 90%igen und 100%igen Verbesserung des Schweregrades der AD gemessen anhand des SCORAD (SCORAD-90 und SCORAD-100). Darüber hinaus zeigte sich in der Studie JADE DARE für Abrocitinib gegenüber der zVT ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patient:innen, die zu Woche 26 (nahezu) beschwerdefrei waren, gemessen mit dem patientenberichteten Symptomfragebogen POEM (POEM-Score von 0-2 und 0) sowie dem *Peak Pruritus* NRS-Score (*Peak Pruritus* NRS-Scores von 0-1). Auch wurde eine vergleichbare Verbesserung des Gesundheitszustandes, zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Auch wenn die langfristige Krankheitskontrolle im Mittelpunkt der AD-Therapie steht, sind auch kurzfristige Effekte geeignet, einen patientenrelevanten Zusatznutzen bei jugendlichen Patient:innen mit moderater bis schwerer AD zu zeigen. Erste Behandlungseffekte, wie z. B. die Verbesserung der Haut-Scores (EASI und SCORAD) und die Reduktion des Juckreizes, traten sowohl bei den jugendlichen Patient:innen in der Studie JADE TEEN als auch bei den erwachsenen Patient:innen in der Studie JADE DARE mit Abrocitinib früher auf als mit Dupilumab. Dies wird durch deskriptive Analysen in der Studie JADE TEEN und durch statistisch signifikante und klinisch relevante Gruppenunterschiede bei der Veränderung der Haut-Scores und des *Peak Pruritus* NRS-Scores zugunsten von Abrocitinib zwischen Woche 2 und Woche 16 in der Studie JADE DARE belegt, die sich auch in einer Verbesserung der

Lebensqualität widerspiegeln (siehe Abbildung 4-31, Abbildung 4-32, Abbildung 4-33 und Anhang 4-G).

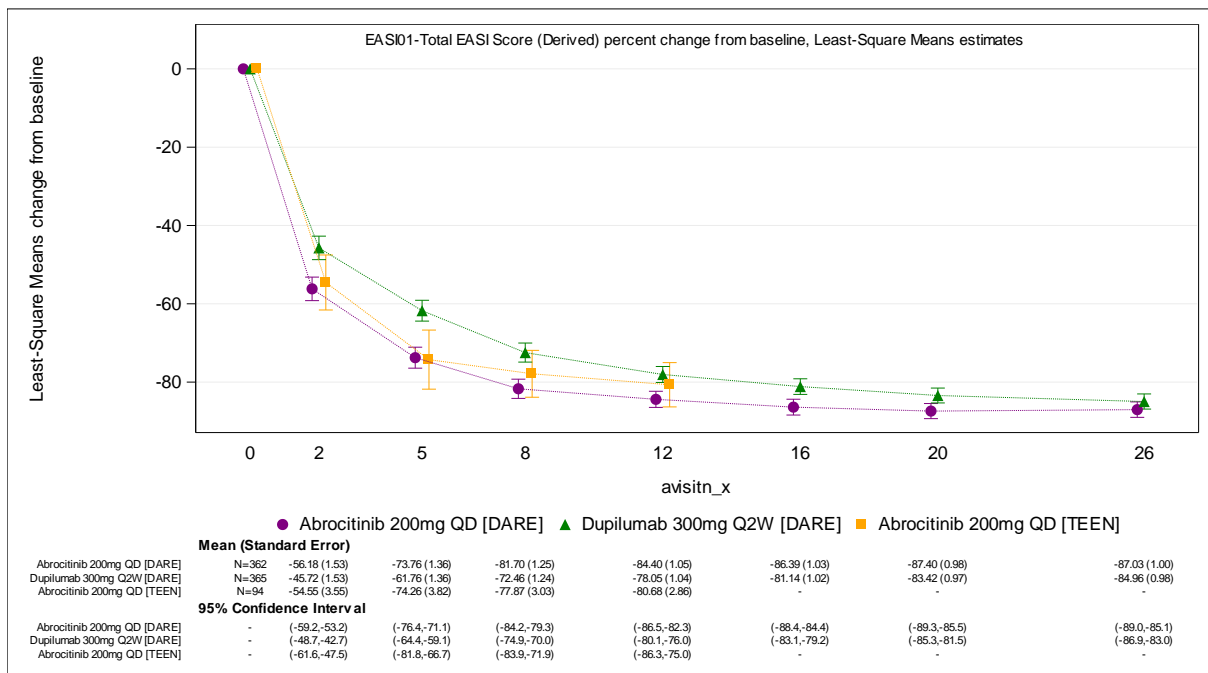


Abbildung 4-31: Verlaufskurve für die mittlere prozentuale Änderung des EASI-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

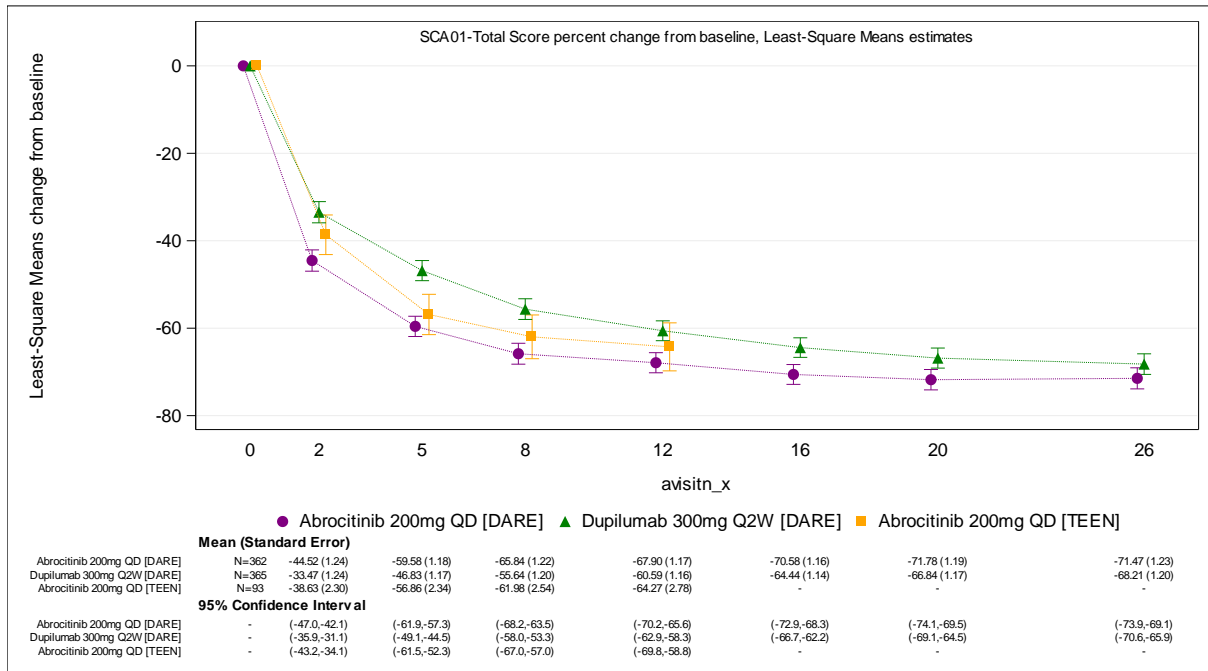


Abbildung 4-32: Verlaufskurve für die mittlere prozentuale Änderung des SCORAD-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

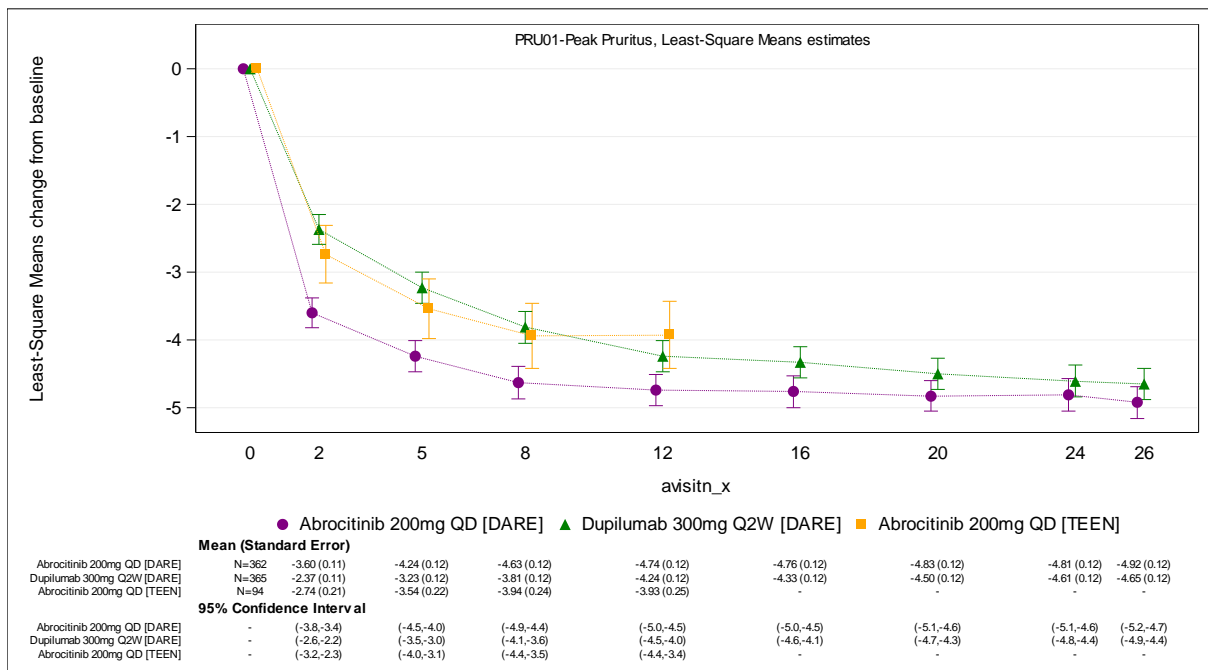


Abbildung 4-33: Verlaufskurve für die mittlere Veränderung der *Peak Pruritus* NRS-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bereits 2 bzw. 4 Wochen nach Behandlungsbeginn war der Anteil der Patient:innen mit einer deutlichen Verbesserung der Hautsymptomatik (EASI-100, SCORAD-90 und SCORAD-100) im Abrocitinib-Arm größer als im Dupilumab-Arm (siehe Abbildung 4-34, Abbildung 4-35 und Abbildung 4-36). Dieser Vorteil blieb während der gesamten Behandlungsdauer bestehen und war größtenteils statistisch signifikant (siehe Anhang 4-G). Auch in Bezug auf das Symptom Juckreiz war bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn der Anteil der symptomfreien oder nahezu symptomfreien Patient:innen (*Peak Pruritus* NRS-Score = 0 oder 1) im Abrocitinib-Arm statistisch signifikant größer als im Dupilumab-Arm (siehe Abbildung 4-37 und Anhang 4-G). Ebenso war in Bezug auf den POEM der Anteil der symptomfreien oder nahezu symptomfreien Patient:innen (POEM-Score = 0-2 und POEM-Score = 0) ab dem 1. Nachbeobachtungszeitpunkt (Woche 12) und zu allen weiteren Beobachtungszeitpunkten in der Abrocitinib-Gruppe statistisch signifikant höher (siehe Abbildung 4-38, Abbildung 4-39 und Anhang 4-G).

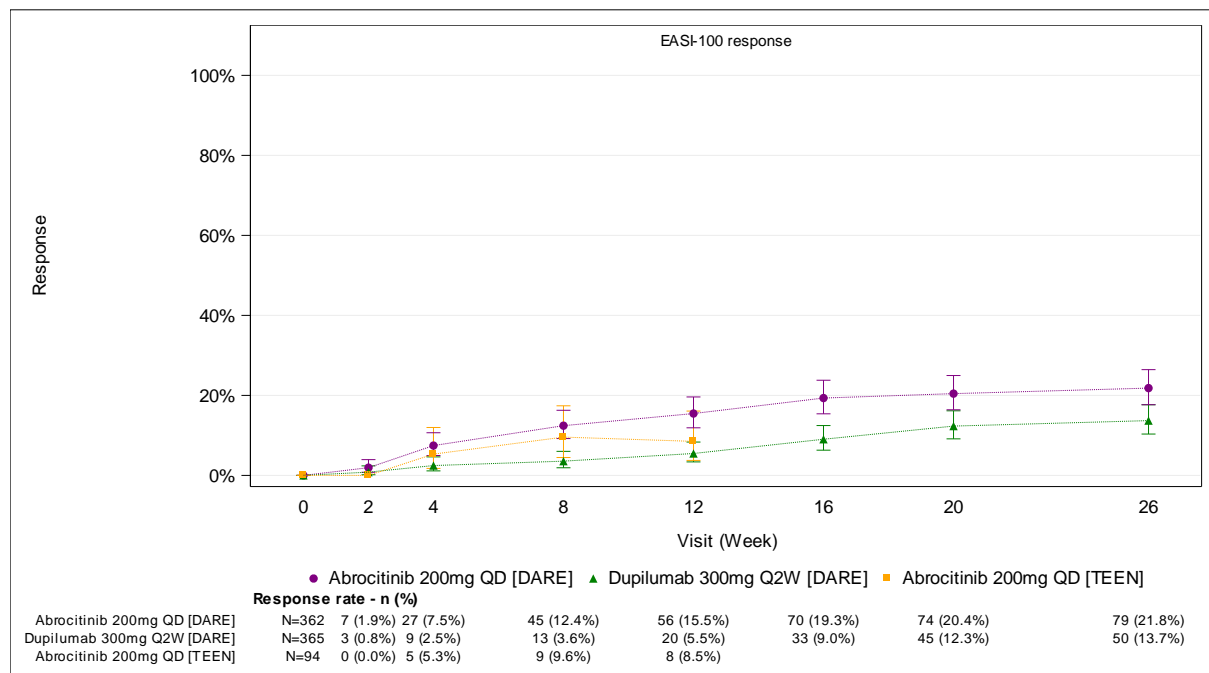


Abbildung 4-34: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit EASI-100 Ansprechen von *Baseline* bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

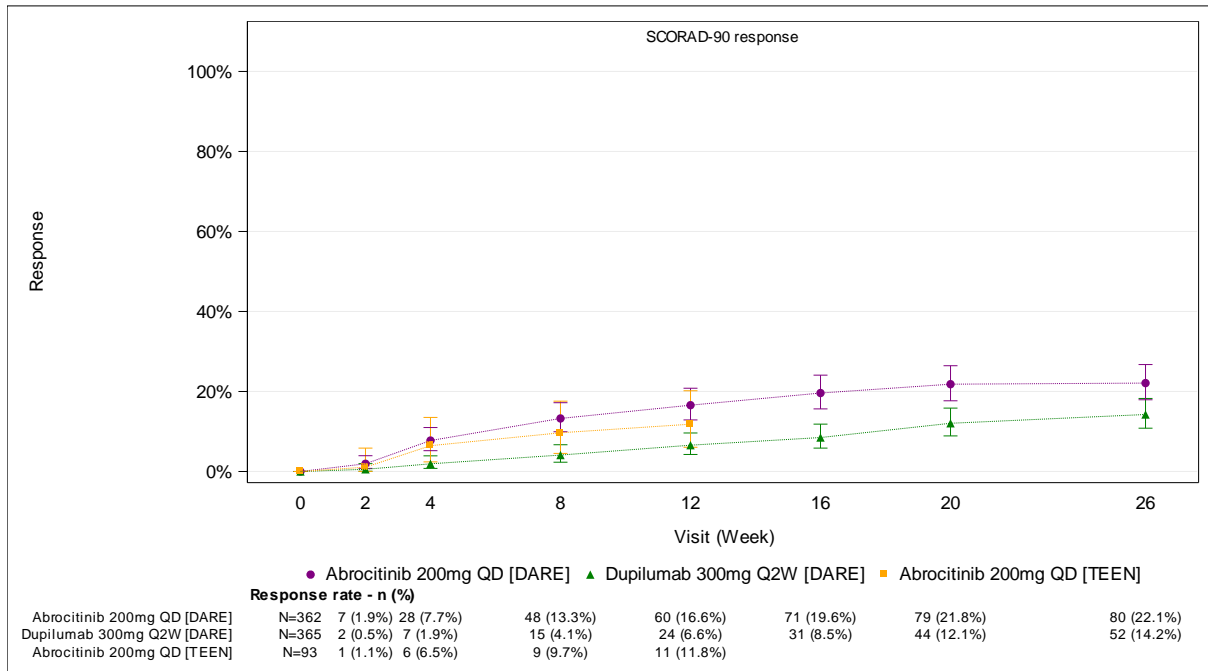


Abbildung 4-35: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit SCORAD-90 Ansprechen von *Baseline* bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

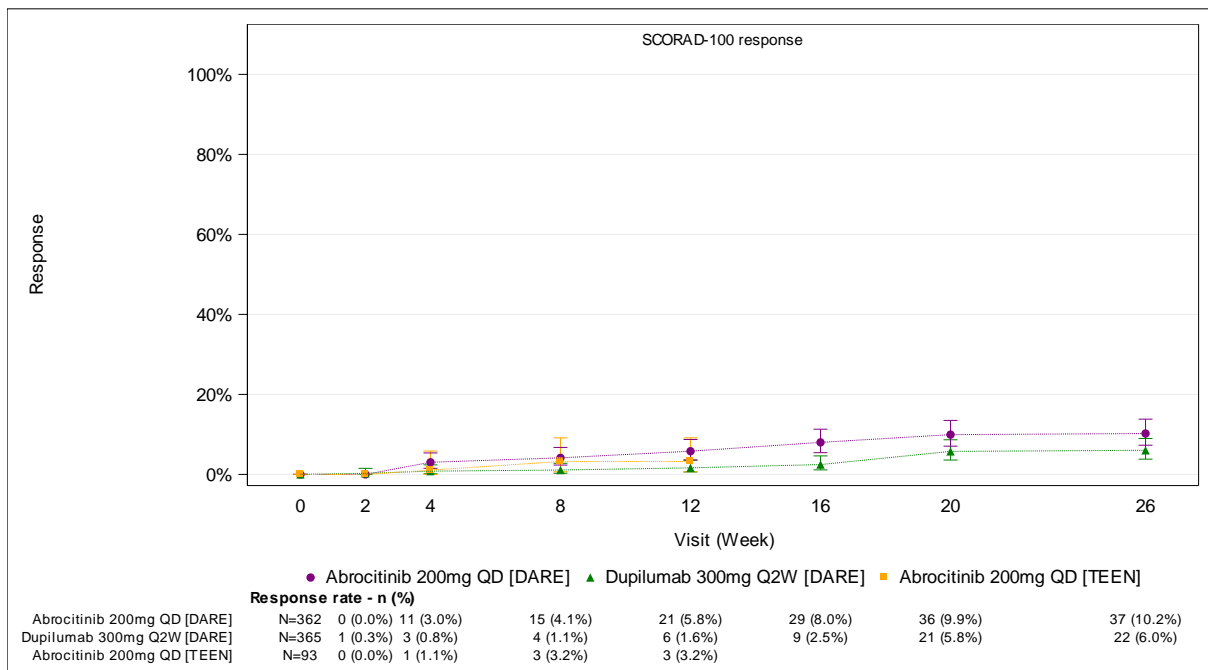


Abbildung 4-36: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit SCORAD-100 Ansprechen von *Baseline* bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

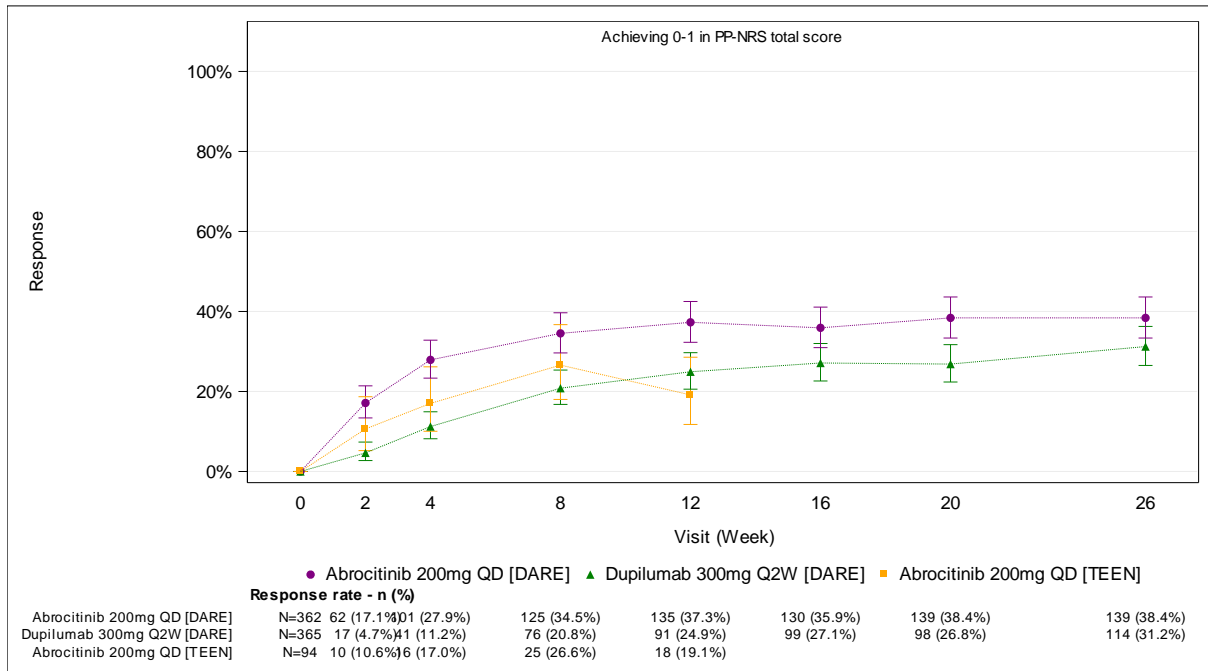


Abbildung 4-37: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit *Peak Pruritus* NRS-Score = 0 oder 1 von *Baseline* bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

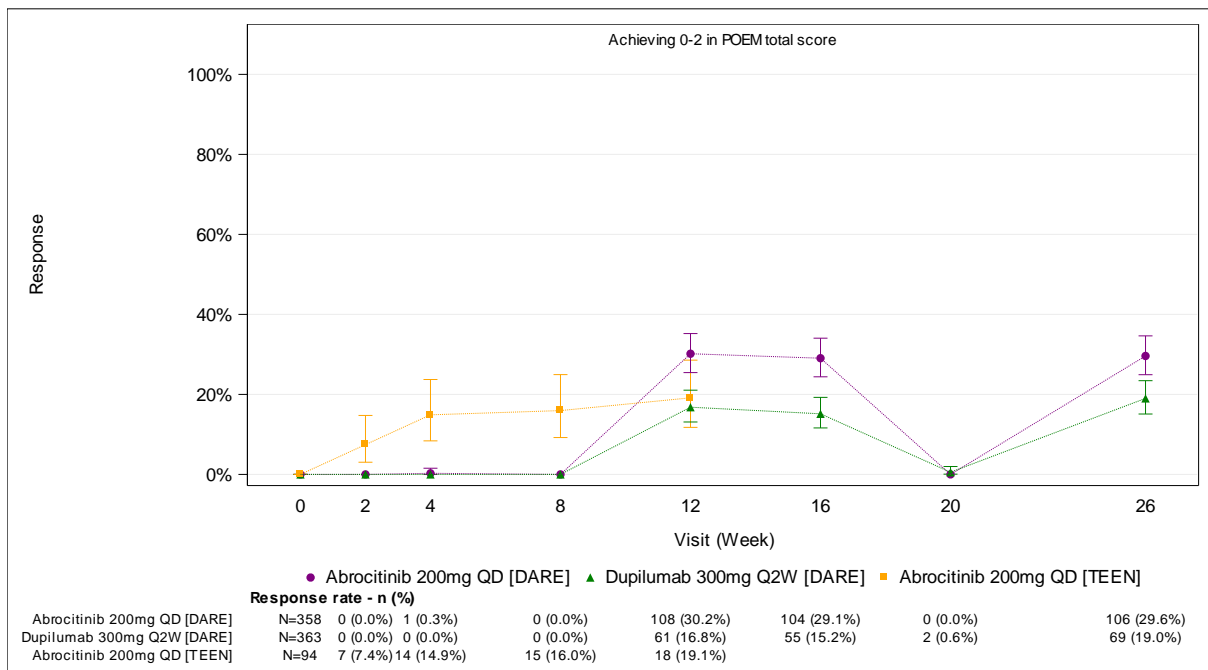


Abbildung 4-38: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0-2 von *Baseline* bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

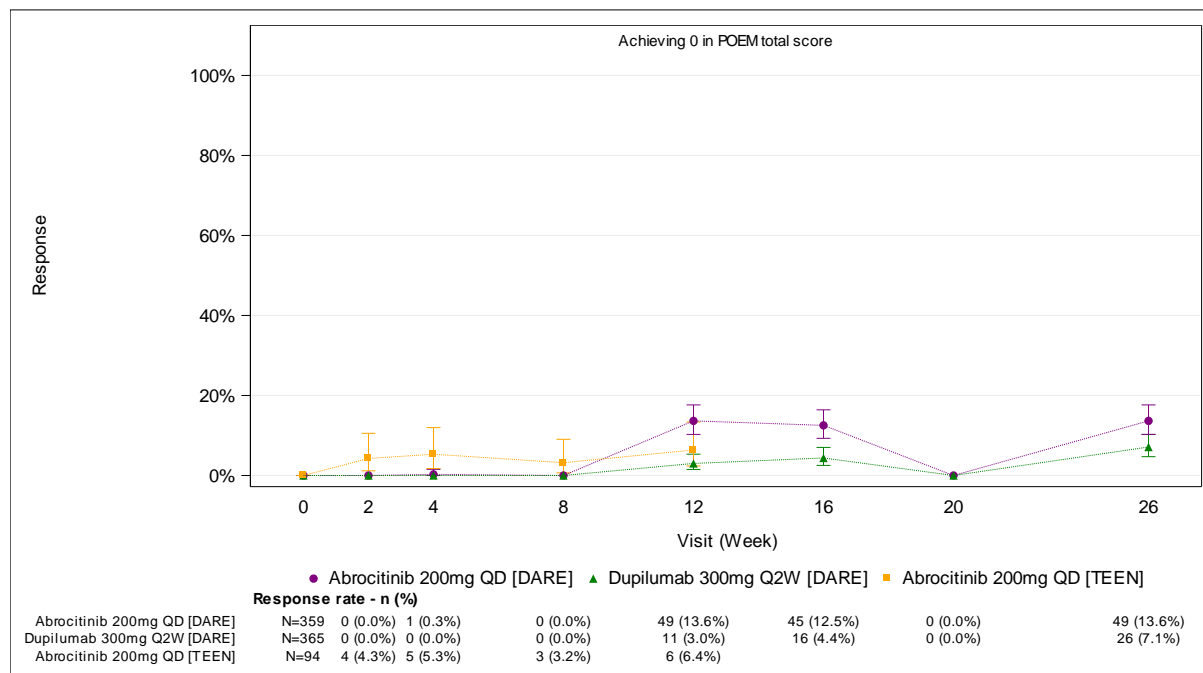


Abbildung 4-39: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit POEM-Score = 0 von Baseline bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Innerhalb der Studie JADE TEEN zeigten sich für die Kategorie Morbidität überwiegend konsistente und große Effekte. Zudem zeigten die Heterogenitätstests anhand der Responderaten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN für die Endpunkte Krankheitsschwere (EASI, SCORAD) und patientenberichtete Symptomatik (POEM-Score von 0) zu Woche 12 eine homogene Datenlage.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung mit Abrocitinib gegenüber Dupilumab aufgrund des statistisch signifikant größeren Anteils an Patient:innen mit einer deutlichen Reduktion der Krankheitsschwere und des signifikant höheren Anteils an Patient:innen, die eine Symptombefreiung oder annähernde Symptombefreiung erreichten, in der Kategorie Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Abrocitinib zeigte im DLQI zu Woche 26 eine vergleichbare Verbesserung in der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der hoch wirksamen zVT Dupilumab. Im Studienverlauf zeigte sich bereits ab Woche 2 ein höherer Anteil der Patient:innen mit keiner bzw. nahezu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität (DLQI-Score = 0 oder 1) in der Abrocitinib-Gruppe gegenüber der Dupilumab-Gruppe (siehe Abbildung 4-40). Die Gruppenunterschiede zu den Beobachtungszeitpunkten waren dabei größtenteils statistisch signifikant (siehe Anhang 4-G).

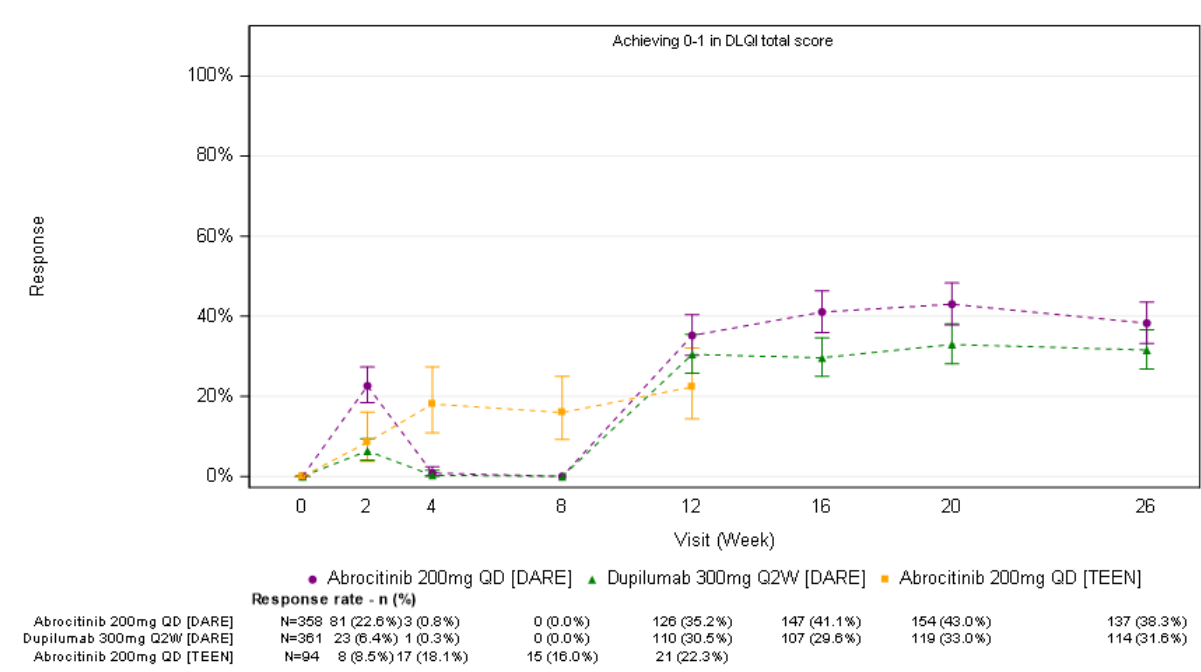


Abbildung 4-40: Verlaufskurve für den Anteil der Patient:innen mit DLQI-Score = 0 oder 1 von *Baseline* bis zu Woche 12 aus RCT (JADE TEEN) und Woche 26 aus RCT (JADE DARE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei vorrangiger Berücksichtigung der Ergebnisse zu Woche 26 ergibt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

### Verträglichkeit

Endpunkte zur Verträglichkeit, die UE erfassen, sind aufgrund einer möglichen zusätzlichen physischen und psychischen Belastung als patientenrelevant anzusehen. In der Studie JADE DARE traten schwere UE oder SUE in beiden Behandlungsarmen selten auf; die entsprechenden Raten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Ebenso niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar war der Anteil der Patient:innen, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen. Die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades wurde zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Bei den beobachteten Unterschieden wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen.

Bei den UE nach PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abrocitinib bei den Endpunkten Übelkeit, Kopfschmerzen, Akne, Follikulitis und Abnahme der natürlichen Killerzellen sowie bei den entsprechenden SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Bei den UE handelte es sich um nicht schwere, nicht schwerwiegende Ereignisse, die mehrheitlich nicht zum Abbruch der Therapie führten, gut beherrschbar waren



und somit keine Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen hatten. Für den Endpunkt Konjunktivitis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abrocitinib. Die Häufigkeit der aufgetretenen UE in den einzelnen Kategorien zur Verträglichkeit waren insgesamt vergleichbar zwischen der erwachsenen und jugendlichen Population.

Innerhalb der Studie JADE TEEN zeigte sich für die Kategorie Verträglichkeit ein konsistentes und gutes Sicherheitsprofil. Zudem zeigten die Heterogenitätstests anhand der Responseraten der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zu Woche 12 eine homogene Datenlage.

In der Kategorie Verträglichkeit lässt sich somit aufgrund vergleichbarer, in beiden Behandlungsarmen Abrocitinib und Dupilumab niedriger Gesamtraten schwerer UE, SUE und der geringen und vergleichbaren Zahl an Therapieabbrüchen wegen UE, **kein Beleg für einen Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ableiten.

### **Gesamtschau des medizinischen Zusatznutzens**

Mit Abrocitinib, als einem oral einzunehmenden Wirkstoff, steht eine wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeit zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen, zur Verfügung.

Gemäß AM-NutzenV konnte in den Wirksamkeitsergebnissen durch die Behandlung mit Abrocitinib in der Studie JADE DARE eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt werden. Dieser besteht vor allem in einer Reduzierung des Schweregrades der AD und der damit einhergehenden spürbaren Linderung der Erkrankung im Sinne der patientenberichteten Symptomatik bei einer allgemein guten Verträglichkeit und einem bekannten und gut handhabbarem Sicherheitsprofil. Der G-BA legte dementsprechend im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren für Abrocitinib in der Behandlung der mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dupilumab fest. Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Ergebnisse der erwachsenen Population anhand der Studie JADE DARE im Rahmen eines Evidenztransfers auf die Zielpopulation der Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD übertragen.

Ein Evidenztransfer war geeignet, da der Vergleich der Interventionsarme mit Abrocitinib der Studien JADE DARE und JADE TEEN zu Woche 12 gleichgerichtete und überwiegend ähnlich starke Effekte in Endpunkten zu Morbidität sowie ein hinreichend ähnliches Sicherheitsprofil zeigte. Zudem zeigten sich innerhalb der Studie JADE TEEN überwiegend konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg. Da auch Pathogenese und Krankheitsbild der AD bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar sind, gibt es keine medizinische Rationale dafür, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit und somit der Zusatznutzen zu Woche 26 bei Erwachsenen nicht auch bei Jugendlichen besteht. Die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abrocitinib bei Erwachsenen sind

somit auf die Jugendlichen übertragbar, da alle Kriterien für die Möglichkeit eines Evidenztransfers für die Endpunkte Krankheitsschwere (EASI, SCORAD), patientenberichtete Symptomatik (POEM-Score von 0) und Verträglichkeit erfüllt sind.

Auf Basis der Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung, der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich daher für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie infrage kommen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Abrocitinib gegenüber Dupilumab ableiten.

#### 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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach*

*denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Cibinco<sup>®</sup> 50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten. Stand: März 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 11.04.2024].
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent<sup>®</sup> 300 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 15.02.2024].
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Dupixent<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent<sup>®</sup> 200 mg Injektionslösung im Fertigpen. Stand: August 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 15.02.2024].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-229 2023.

---

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024. 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO\\_2023-10-19\\_iK\\_2024-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf). [Zugriff am: 13.03.2024].
6. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Public Assessment report: Cibinqo. International non-proprietary name: Abrocitinib. Procedure No. EMEA/H/C/005452/0010. 2024. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cibinqo-h-c-005452-0010-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cibinqo-h-c-005452-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 11.04.2024].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abrocitinib (Atopische Dermatitis): Vom 7. Juli 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-771\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
8. Werfel T, Ott H. S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027). 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027I\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-027I_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
9. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H von. Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen. 2021. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-027check-jugend\\_S3\\_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027check-jugend_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-07.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
11. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006; 94(4):451–5.
12. Rehal B, Armstrong AW, Armstrong A. 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. doi:10.1371/journal.pone.0017520.
13. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 132(6):1337–47. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.008.
14. 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. *Experimental dermatology*. 2001; 10(1):11–8. doi:10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x.
15. 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
  16. 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): Vom 20. Februar 2020. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Dupilumab: Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. April 2018 von 14.08 Uhr bis 15.15 Uhr. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-333/2017\\_12\\_01\\_Wortprotokoll\\_Dupilumab\\_D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-333/2017_12_01_Wortprotokoll_Dupilumab_D-328.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
  18. ETFAD. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1993; 186(1):23–31. doi:10.1159/000247298.
  19. Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Archives of dermatology*. 2000; 136(6):763–9. doi:10.1001/archderm.136.6.763.
  20. 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 - Abrocitinib (Atopische Dermatitis): Vom 7. Juli 2022. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Abrocitinib\\_D-771\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8636/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_TrG.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
  21. Gerbens LAA, Prinsen CAC, Chalmers JR, Drucker AM, Kobyletzki LB, Limpens J, et al. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. *Allergy*. 2017; 72(1):146–63. doi:10.1111/all.12959.
  22. Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, et al. Validation of five patient-reported outcomes for atopic dermatitis severity in adults. *The British journal of dermatology*. 2020; 182(1):104–11. doi:10.1111/bjd.18002.
  23. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2019; 181(4):761–9. doi:10.1111/bjd.17744.
  24. Newton L, DeLozier AM, Griffiths PC, Hill JN, Hudgens S, Symonds T, et al. Exploring content and psychometric validity of newly developed assessment tools for itch and skin

- pain in atopic dermatitis. *Journal of patient-reported outcomes*. 2019; 3(1):42. doi:10.1186/s41687-019-0128-z.
25. Hawro T, Przybyłowicz K, Spindler M, Hawro M, Steć M, Altrichter S, et al. The characteristics and impact of pruritus in adult dermatology patients: A prospective, cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 84(3):691–700. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.035.
  26. McCombs K, Chen SC. Patient preference quality of life measures in dermatology. *Dermatologic therapy*. 2007; 20(2):102–9. doi:10.1111/j.1529-8019.2007.00118.x.
  27. Yang Y, Brazier J, Longworth L. EQ-5D in skin conditions: an assessment of validity and responsiveness. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2015; 16(9):927–39. doi:10.1007/s10198-014-0638-9.
  28. Golicki D, Młyńczak K. Measurement Properties of the EQ-5D-Y: A Systematic Review. *Value Health* 2022. doi:10.1016/j.jval.2022.05.013.
  29. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*. 1994; 19(3):210–6. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
  30. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *The British journal of dermatology*. 1994; 132(6):942–9. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x.
  31. Heintz D, Chalmers J, Nankervis H, Apfelbacher CJ. Eczema Trials: Quality of Life Instruments Used and Their Relation to Patient-reported Outcomes. A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2016; 96(5):596–601. doi:10.2340/00015555-2322.
  32. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *The British journal of dermatology*. 2008; 159(5):997–1035. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x.
  33. Patel KR, Singam V, Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, et al. Measurement properties of three assessments of burden used in atopic dermatitis in adults. *The British journal of dermatology*. 2019; 180(5):1083–9. doi:10.1111/bjd.17243.
  34. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG): Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. 1976. Verfügbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/AMG.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
  35. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2): Step 5. 2016. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
  36. Pfizer Inc. Final Study Protocol B7451050: A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS 2020.
  37. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer. 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; 101(22):A 1613-1617.
38. Europäische Kommission (EC). VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. 2006. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1901-20070126&from=HU>. [Zugriff am: 15.02.2024].
39. Lehmann B, Mentzer D, Fischer T, Mallinckrodt-Pape K. Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten. [Clinical trials in children--between the expectations of scientific requirements, the assurance of proven treatment and ethical demands]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2009; 52(4):410–6. doi:10.1007/s00103-009-0831-7.
40. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
41. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 15.02.2024].
42. European Medicines Agency (EMA). Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. 2013. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf). [Zugriff am: 13.09.2023].
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A19-75, Version: 1.0, 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2021-B-183-z (2020-B-164; 2020-B086-z; 2019-B-159). Abrocitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis 2021.
45. ClinicalTrialsGOV. Study of Abrocitinib Compared With Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy: NCT04345367 / 2019-004013-13. 2022. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04345367>. [Zugriff am: 15.02.2024].
46. EU-Clinical Trials Register. A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH



- DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND: 2019-004013-13. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-004013-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004013-13). [Zugriff am: 15.02.2024].
47. WHO ICTRP. Study of Abrocitinib Compared With Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy: NCT04345367 / 2019-004013-13. 2022. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345367>. [Zugriff am: 15.02.2024].
48. Pfizer Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abrocitinib (CIBINQO®): Modul 4 A. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5403/2022\\_01\\_14\\_Modul4A\\_Abrocitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5403/2022_01_14_Modul4A_Abrocitinib.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung A22-06. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5405/2022-04-19\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abrocitinib\\_D-771.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5405/2022-04-19_Nutzenbewertung-IQWiG_Abrocitinib_D-771.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abrocitinib (atopische Dermatitis) – Addendum zum Auftrag A22-06: Addendum A22-60. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5655/2022-07-07\\_Addendum-IQWiG\\_Abrocitinib\\_D-771.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5655/2022-07-07_Addendum-IQWiG_Abrocitinib_D-771.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024].
51. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report B7451036: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study Investigating the Efficacy and Safety of PF-04965842 Co-Administered With Background Medicated Topical Therapy in Adolescent Participants 12 to <18 Years of Age With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis 2020.
52. ClinicalTrialsGOV. JAK1 Inhibitor With Medicated Topical Therapy in Adolescents With Atopic Dermatitis: NCT03796676 / 2018-003804-37. 2022. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03796676>. [Zugriff am: 15.02.2024].
53. WHO ICTRP. JAK1 Inhibitor With Medicated Topical Therapy in Adolescents With Atopic Dermatitis: NCT03796676 / 2018-003804-37. 2022. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03796676>. [Zugriff am: 15.02.2024].
54. EU-Clinical Trials Register. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 04965842 CO ADMINISTERED WITH BACKGROUND MEDICATED TOPICAL THERAPY IN ADOLESC: 2018-003804-37. 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003804-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003804-37). [Zugriff am: 15.02.2024].
55. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2021; 157(10):1165–73. doi:10.1001/jamadermatol.2021.2830.
56. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report B7451050: A Phase 3b Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled Multi-Center Study Assessing the Efficacy and Safety of Abrocitinib Compared with Dupilumab in Adult Participants on Background Topical Therapy With Moderate to Severe Atopic Dermatitis 2021.

57. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 400(10348):273–82. doi:10.1016/S0140-6736(22)01199-0.
58. Pfizer Inc. Final Study Protocol B7451036: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 CO-ADMINISTERED WITH BACKGROUND MEDICATED TOPICAL THERAPY IN ADOLESCENT PARTICIPANTS 12 TO <18 YEARS OF AGE WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS 2018.
59. Pfizer Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur Studien B7451050 (JADE DARE) und B7451036 (JADE TEEN) 2024.
60. Pfizer Inc. Final Statistical Analysis Plan: A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS 2021.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2024 February 14	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp abrocitinib/	594
2	abrocitinib.mp.	621
3	cibinqo.mp.	30
4	(PF-04965842 OR PF04965842 OR "PF 04965842").mp.	74
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	646
6	exp dermatitis/	202692
7	dermatit*.mp.	163955
8	neurodermatit*.mp.	2887
9	atopic dermatit*.mp.	64460
10	eczema.mp.	50741
11	(prurig* besnier* OR besnier* prurig*).mp.	23
12	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	232642
13	random*.tw.	2032035
14	placebo*.mp.	533248
15	double-blind*.tw.	249268
16	13 OR 14 OR 15	2313397
17	5 AND 12 AND 16	236
18	limit 17 to (english or german)	235
a: 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.		

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 14, 2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	abrocitinib.mp.	211
2	cibinqo.mp.	5
3	(PF-04965842 OR PF04965842 OR "PF 04965842").mp.	9
4	1 OR 2 OR 3	213
5	exp dermatitis/	117225
6	dermatit*.mp.	108682
7	neurodermatit*.mp.	1831
8	atopic dermatit*.mp.	28889
9	eczema.mp.	25531
10	(prurig* besnier* OR besnier* prurig*).mp.	68
11	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	148961
12	randomi#ed controlled trial.pt.	608814
13	randomi#ed.mp.	1105007
14	placebo*.mp.	268332
15	12 OR 13 OR 14	1182518
16	4 AND 11 AND 15	70
17	limit 16 to (english or german)	69
a: 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.		

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – January 2024	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	abrocitinib.mp.	137
2	cibinqo.mp.	0
3	(PF-04965842 OR PF04965842 OR "PF 04965842").mp.	42
4	1 OR 2 OR 3	174
5	exp dermatitis/	5645
6	dermatit*.mp.	11125
7	neurodermatit*.mp.	148
8	atopic dermatit*.mp.	5816
9	eczema.mp.	4972
10	(prurig* besnier* OR besnier* prurig*).mp.	8
11	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	13839
12	4 AND 11	155

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other terms
<b>Suchstrategie</b>	Abrocitinib OR Cibirino OR PF-04965842 OR PF04965842 OR "PF 04965842"
<b>Treffer</b>	47

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Abrocitinib OR Cibirino OR PF-04965842 OR PF04965842 OR "PF 04965842"
<b>Treffer</b>	9

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Abrocitinib OR Cibirno OR PF-04965842 OR PF04965842 OR "PF 04965842"
<b>Treffer</b>	122 für 51 Studien

**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**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

1. WHO ICTRP 2023. *Study to evaluate the effectiveness and safety of drug- oral tofacitinib in patients with Parthenium dermatitis*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2023/10/058514 NIL. AIIMS, New Delhi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/10/058514>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
2. WHO ICTRP 2024. *Optimization of atopic dermatitis treatment that requires second-line systemic therapy through multiomic predictive models of treatment response (DermAtOmics-II): 2023-506165-62*. Studiennummer des Sponsors: . Hospital Universitario La Paz (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-506165-62-00>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
3. WHO ICTRP 2024. *JAK Inhibition in Food Allergy: NCT05069831*. Studiennummer des Sponsors: GCO 21-0781. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05069831>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
4. ClinicalTrialsGOV 2024. *JAK Inhibition in Food Allergy: NCT05069831*. Studiennummer des Sponsors: GCO 21-0781. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05069831>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
5. WHO ICTRP 2023. *Effects of Abrocitinib in Subjects With Atopic Dermatitis With an Unsatisfactory Response After Treatment With Dupilumab: NCT05602207*. Studiennummer des Sponsors: Inno-6050. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05602207>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
6. ClinicalTrialsGOV 2023. *Effects of Abrocitinib in Subjects With Atopic Dermatitis With an Unsatisfactory Response After Treatment With Dupilumab: NCT05602207*. Studiennummer des Sponsors: Inno-6050. Innovaderm Research Inc. (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05602207>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

7. WHO ICTRP 2023. *Clinical Efficacy and Safety Analysis of Janus Kinase Inhibitor in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis*. Studiennummer des Sponsors: *ChiCTR2300071142*. Jining First People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071142>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
8. WHO ICTRP 2022. *Efficacy of Abrocitinib for Reducing Pruritus in Adults With Prurigo Nodularis and Chronic Pruritus of Unknown Origin: NCT05038982*. Studiennummer des Sponsors: Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05038982>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2023. *Efficacy of Abrocitinib for Reducing Pruritus in Adults With Prurigo Nodularis and Chronic Pruritus of Unknown Origin: NCT05038982*. Studiennummer des Sponsors: *IRB00262268*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05038982>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2024. *Registry for Systemic Eczema Treatments: NCT06136767*. Studiennummer des Sponsors: *IRB00372852*. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06136767>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A7.
11. WHO ICTRP 2024. *Janus Kinase (JAK) Inhibitors to Preserve C-Peptide Production in New Onset Type 1 Diabetes (T1D): NCT05743244*. Studiennummer des Sponsors: *TN31 JAK Inhibitors*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05743244>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
12. ClinicalTrialsGOV 2024. *Janus Kinase (JAK) Inhibitors to Preserve C-Peptide Production in New Onset Type 1 Diabetes (T1D): NCT05743244*. Studiennummer des Sponsors: *TN31 JAK Inhibitors*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05743244>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
13. WHO ICTRP 2023. *Evaluation of the Efficacy and Safety of Methylprednisolone Combined With the JAK Inhibitors in the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis: NCT06119490*. Studiennummer des Sponsors: *IECFOM-2023-400*. Peng Zhang (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06119490>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2023. *Evaluation of the Efficacy and Safety of Methylprednisolone Combined With the JAK Inhibitors in the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis: NCT06119490*. Studiennummer des Sponsors: *IECFOM-2023-400*. Peng Zhang (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06119490>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

15. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Study to Evaluate the Bioavailability of PF 04965842 in Healthy Subjects: NCT02163161*. Studiennummer des Sponsors: B7451004. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02163161>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2014. *First-in-Human Study to Evaluate Safety and Tolerability of Single and Multiple Ascending Doses of Janus Kinase-1 Inhibitor PF-04965842 in Healthy Western and Japanese Subjects: NCT01835197*. Studiennummer des Sponsors: B7451001. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01835197>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

17. WHO ICTRP 2015. *A Study to Evaluate the Bioavailability of PF 04965842 in Healthy Subjects: NCT02163161*. Studiennummer des Sponsors: B7451004. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02163161>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

18. WHO ICTRP 2015. *First-in-Human Study to Evaluate Safety and Tolerability of Single and Multiple Ascending Doses of Janus Kinase-1 Inhibitor PF-04965842 in Healthy Western and Japanese Subjects: NCT01835197*. Studiennummer des Sponsors: B7451001. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835197>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2016. *Study to Evaluate PF-04965842 in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: NCT02201524*. Studiennummer des Sponsors: B7451005 JAK-1 FOR PSORIASIS. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02201524>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2017. *Absorption, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability: NCT03250039 / 2017-000461-73*. Studiennummer des Sponsors: B7451008. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03250039>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

21. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate PF-04965842 in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: NCT02201524*. Studiennummer des Sponsors: JAK-1 FOR PSORIASIS B7451005. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201524>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

22. WHO ICTRP 2018. *Absorption, Metabolism, Excretion and Absolute Bioavailability: NCT03250039 / 2017-000461-73*. Studiennummer des Sponsors: B7451008. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250039>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study to Assess Pharmacokinetics of PF-04965842 and Its Metabolites and Effect of Probenecid in Healthy Participants: NCT03937258*. Studiennummer des Sponsors: B7451043. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03937258>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
24. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study To Determine The Effect Of Single-dose PF-04965842 On QTc Interval In Healthy Volunteers Compared With Placebo and Moxifloxacin: NCT03386279 / 2017-004472-61*. Studiennummer des Sponsors: B7451027. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03386279>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
25. ClinicalTrialsGOV 2019. *Drug Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Fluvoxamine or Fluconazole on PK and Safety of PF-04965842: NCT03634345 / 2018-001943-29*. Studiennummer des Sponsors: B7451017. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03634345>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of PF-04965842 Effect on Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Participants: NCT03806101 / 2018-003425-28*. Studiennummer des Sponsors: B7451033 DDI. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03806101>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study to Evaluate Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years And Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT03349060 / 2017-003651-29*. Studiennummer des Sponsors: B7451012 MONO-1 JADE MONO-1. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03349060>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A6.
28. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis: NCT02780167 / 2015-005513-72*. Studiennummer des Sponsors: B7451006. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02780167>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A6.
29. WHO ICTRP 2020. *A Hepatic Impairment Study for PF-04965842: NCT03626415*. Studiennummer des Sponsors: B7451020. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03626415>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
30. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Hepatic Impairment Study for PF-04965842: NCT03626415*. Studiennummer des Sponsors: B7451020. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03626415>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
31. WHO ICTRP 2020. *A Study to Assess Pharmacokinetics of PF-04965842 and Its Metabolites and Effect of Probenecid in Healthy Participants: NCT03937258*. Studiennummer des Sponsors: B7451043. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937258>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

32. WHO ICTRP 2020. *A Study to Determine the Effects of PF-04965842 on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptive Steroids in Healthy Female Subjects: NCT03662516*. Studiennummer des Sponsors: B7451016. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03662516>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Determine the Effects of PF-04965842 on Midazolam PK in Healthy Volunteers: NCT03647670 / 2018-001198-26*. Studiennummer des Sponsors: B7451022. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03647670>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
34. WHO ICTRP 2020. *A Study to Determine the Effects of PF-04965842 on Midazolam PK in Healthy Volunteers: NCT03647670 / 2018-001198-26*. Studiennummer des Sponsors: B7451022. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647670>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Determine the Effects of PF-04965842 on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptive Steroids in Healthy Female Subjects: NCT03662516*. Studiennummer des Sponsors: B7451016. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03662516>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
36. WHO ICTRP 2020. *A Study To Determine The Effect Of Single-dose PF-04965842 On QTc Interval In Healthy Volunteers Compared With Placebo and Moxifloxacin: NCT03386279 / 2017-004472-61*. Studiennummer des Sponsors: B7451027. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386279>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
37. WHO ICTRP 2020. *Drug Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Fluvoxamine or Fluconazole on PK and Safety of PF-04965842: NCT03634345 / 2018-001943-29*. Studiennummer des Sponsors: B7451017. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634345>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
38. WHO ICTRP 2020. *Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Rifampin on PK and Safety of PF 04965842: NCT03637790 / 2018-002167-25*. Studiennummer des Sponsors: B7451019. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637790>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Drug Interaction Study Evaluating the Effect of Rifampin on PK and Safety of PF 04965842: NCT03637790 / 2018-002167-25*. Studiennummer des Sponsors: B7451019. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03637790>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
40. WHO ICTRP 2020. *Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 and Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy: NCT03720470 / 2018-002573-21*. Studiennummer des Sponsors: COMPARE B7451029. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720470>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A6.

41. WHO ICTRP 2020. *Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years And Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT03575871 / 2018-001136-21*. Studiennummer des Sponsors: B7451013 MONO-2. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03575871>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
42. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years And Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT03575871 / 2018-001136-21*. Studiennummer des Sponsors: B7451013 MONO-2. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03575871>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
43. WHO ICTRP 2020. *Study of Commercial and Phase 3 of PF-04965842 Formulations, Estimation of Effect of Food on Commercial Formulation: NCT04065633*. Studiennummer des Sponsors: B7451032. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04065633>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
44. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Commercial and Phase 3 of PF-04965842 Formulations, Estimation of Effect of Food on Commercial Formulation: NCT04065633*. Studiennummer des Sponsors: B7451032. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04065633>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
45. WHO ICTRP 2020. *Study of PF 04965842 Effect on MATE1/2K Activity in Healthy Participants: NCT03796182 / 2018-003683-31*. Studiennummer des Sponsors: B7451034 DDI. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03796182>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of PF 04965842 Effect on MATE1/2K Activity in Healthy Participants: NCT03796182 / 2018-003683-31*. Studiennummer des Sponsors: B7451034 DDI. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03796182>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
47. WHO ICTRP 2020. *Study of PF-04965842 Effect on Dabigatran Pharmacokinetics in Healthy Participants: NCT03742336 / 2018-003579-36*. Studiennummer des Sponsors: B7451026. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03742336>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
48. WHO ICTRP 2020. *Study of PF-04965842 Effect on Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Participants: NCT03806101 / 2018-003425-28*. Studiennummer des Sponsors: B7451033 DDI. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03806101>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

49. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of PF-04965842 Effect on Dabigatran Pharmacokinetics in Healthy Participants: NCT03742336 / 2018-003579-36*. Studiennummer des Sponsors: B7451026. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03742336>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
50. WHO ICTRP 2020. *Study to Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of PF-04965842 in Chinese Healthy Participants: NCT04099563*. Studiennummer des Sponsors: B7451028. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099563>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study to Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of PF-04965842 in Chinese Healthy Participants: NCT04099563*. Studiennummer des Sponsors: B7451028. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04099563>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
52. WHO ICTRP 2020. *Study to Evaluate Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years And Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT03349060 / 2017-003651-29*. Studiennummer des Sponsors: JADE MONO-1 B7451012 MONO-1. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03349060>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A6.
53. WHO ICTRP 2020. *Study To Evaluate Pf-04965842 In Subjects With Moderate To Severe Atopic Dermatitis: NCT02780167 / 2015-005513-72*. Studiennummer des Sponsors: B7451006. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780167>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A6.
54. WHO ICTRP 2021. *A Study Evaluating Relative Bioavailability of an Oral Suspension of Abrocitinib and Effect of an Acid Reducing Agent on the Bioavailability of Abrocitinib and Assessing the Taste of Abrocitinib Oral Formulations: NCT04903093*. Studiennummer des Sponsors: B7451061. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04903093>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
55. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study Evaluating Relative Bioavailability of an Oral Suspension of Abrocitinib and Effect of an Acid Reducing Agent on the Bioavailability of Abrocitinib and Assessing the Taste of Abrocitinib Oral Formulations: NCT04903093*. Studiennummer des Sponsors: B7451061. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04903093>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
56. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 and Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy: NCT03720470 / 2018-002573-21*. Studiennummer des Sponsors: B7451029 COMPARE. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03720470>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A6.



57. WHO ICTRP 2021. *Study to Investigate Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years and Over With Moderate to Severe Atopic Dermatitis With the Option of Rescue Treatment in Flaring Subjects: NCT03627767 / 2018-000501-23*. Studiennummer des Sponsors: *REGIMEN JADE REGIMEN B7451014*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627767>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
58. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Investigate Efficacy and Safety of PF-04965842 in Subjects Aged 12 Years and Over With Moderate to Severe Atopic Dermatitis With the Option of Rescue Treatment in Flaring Subjects: NCT03627767 / 2018-000501-23*. Studiennummer des Sponsors: *B7451014 JADE REGIMEN REGIMEN*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03627767>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
59. WHO ICTRP 2022. *A Renal Impairment Study for PF-04965842: NCT03660241 / 2018-002865-20*. Studiennummer des Sponsors: *B7451021*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660241>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
60. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Renal Impairment Study for PF-04965842: NCT03660241 / 2018-002865-20*. Studiennummer des Sponsors: *B7451021*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03660241>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
61. WHO ICTRP 2022. *A Study to Estimate the Effect of Multiple Dose Abrocitinib on Caffeine, Efavirenz, and Omeprazole in Healthy Participants: NCT05067439*. Studiennummer des Sponsors: *B7451092*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05067439>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
62. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study to Estimate the Effect of Multiple Dose Abrocitinib on Caffeine, Efavirenz, and Omeprazole in Healthy Participants: NCT05067439*. Studiennummer des Sponsors: *B7451092*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05067439>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
63. WHO ICTRP 2022. *JAK1 Inhibitor With Medicated Topical Therapy in Adolescents With Atopic Dermatitis: NCT03796676 / 2018-003804-37*. Studiennummer des Sponsors: *JADE TEEN B7451036*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03796676>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
64. ClinicalTrialsGOV 2022. *JAK1 Inhibitor With Medicated Topical Therapy in Adolescents With Atopic Dermatitis: NCT03796676 / 2018-003804-37*. Studiennummer des Sponsors: *B7451036 JADE TEEN*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03796676>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
65. WHO ICTRP 2022. *Study Evaluating the Mechanism of Action of PF-04965842 Monotherapy for Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: NCT03915496*. Studiennummer des Sponsors: *JADE MOA B7451037*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915496>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

66. WHO ICTRP 2023. *A Study of How Safe Abrocitinib (CIBINQO) is in Pregnant Women and Their Offspring: NCT05721937*. Studiennummer des Sponsors: B7451095. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05721937>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

67. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of How Safe Abrocitinib (CIBINQO) is in Pregnant Women and Their Offspring: NCT05721937*. Studiennummer des Sponsors: B7451095. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05721937>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

68. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About Abrocitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT05689151*. Studiennummer des Sponsors: B7451096. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05689151>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

69. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (Called Abrocitinib) in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT05250115*.

Studiennummer des Sponsors: B7451089. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05250115>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

70. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About Abrocitinib Tablets in People With Atopic Dermatitis in India: NCT05375929*. Studiennummer des Sponsors: B7451094. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05375929>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

71. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (Called Cibinqo) in People With Atopic Dermatitis: NCT05391061*. Studiennummer des Sponsors: B7451074. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05391061>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

72. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (CIBINQO) in People With Atopic Dermatitis: NCT05387980*. Studiennummer des Sponsors: B7451055. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05387980>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

73. WHO ICTRP 2023. *A Study to Learn About Abrocitinib Tablets in People With Atopic Dermatitis in India: NCT05375929*. Studiennummer des Sponsors: B7451094. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05375929>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

74. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About Abrocitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT05689151*. Studiennummer des Sponsors: B7451096. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05689151>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

75. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (CIBINQO) in People With Atopic Dermatitis: NCT05387980*. Studiennummer des Sponsors: B7451055. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05387980>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

76. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn About the Study Medicine (Called Cibinqo) in People With Atopic Dermatitis: NCT05391061*. Studiennummer des Sponsors: B7451074. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05391061>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

77. WHO ICTRP 2023. *Abrocitinib Expanded Access Protocol in Adolescents and Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT04564755 / 2020-003610-12*. Studiennummer des Sponsors: B7451064 JADE REAL. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564755>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A7.

78. ClinicalTrialsGOV 2023. *Abrocitinib Expanded Access Protocol in Adolescents and Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT04564755 / 2020-003610-12*. Studiennummer des Sponsors: B7451064 JADE REAL. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04564755>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A5.

79. WHO ICTRP 2023. *Pre-approval Single-patient Expanded Access for Abrocitinib (PF-04965842): NCT05466578*. Studiennummer des Sponsors: B745. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05466578>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

80. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pre-approval Single-patient Expanded Access for Abrocitinib (PF-04965842): NCT05466578*. Studiennummer des Sponsors: B745. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05466578>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

81. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study Evaluating the Mechanism of Action of PF-04965842 Monotherapy for Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: NCT03915496*. Studiennummer des Sponsors: B7451037 JADE MOA. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03915496>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

82. WHO ICTRP 2023. *Study to Evaluate Efficacy and Safety of PF-04965842 With or Without Topical Medications in Subjects Aged 12 Years and Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT03422822 / 2017-004851-22*. Studiennummer des Sponsors: JADE EXTEND B7451015 JADE EXTEND B7451015. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422822>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

83. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study to Evaluate Efficacy and Safety of PF-04965842 With or Without Topical Medications in Subjects Aged 12 Years and Older With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT03422822 / 2017-004851-22*. Studiennummer des Sponsors: B7451015 JADE EXTEND B7451015 JADE EXTEND. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03422822>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
84. WHO ICTRP 2024. *A Study to Learn About the Study Medicine (Called Abrocitinib) in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: NCT05250115*. Studiennummer des Sponsors: B7451089. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05250115>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
85. WHO ICTRP 2022. *The Study to evaluate the effectiveness of Abrocitinib Tablets in People With Atopic Dermatitis in India: NCT05375929*. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2022/06/043406 B7451094 (Final Protocol), dated. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/06/043406>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
86. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 2B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL, MULTICENTER, DOSE-RANGING, STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF PF-04965842 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE AT: 2015-005513-72*. Studiennummer des Sponsors: B7451006. Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005513-72](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005513-72), abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A6.
87. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEB: 2018-002573-21*. Studiennummer des Sponsors: B7451029. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002573-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21), abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A6.
88. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 04965842 CO ADMINISTERED WITH BACKGROUND MEDICATED TOPICAL THERAPY IN ADOLESC: 2018-003804-37*. Studiennummer des Sponsors: B7451036. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003804-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003804-37), abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
89. EU-Clinical Trials Register 0. *ABROCITINIB EXPANDED ACCESS PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF ADOLESCENTS AND ADULTS WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS: 2020-003610-12*. Studiennummer des Sponsors: B7451064. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2020-003610-12, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A5.

90. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study to evaluate the efficacy and safety of PF-04965842 monotherapy in subjects aged 12 years and older, with m: 2017-003651-29.*

Studiennummer des Sponsors: B7451012. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003651-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003651-29), abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A6.

91. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PF-04965842 Monotherapy in Subjects Aged 12 Years and Older, with M: 2018-001136-21.*

Studiennummer des Sponsors: B7451013. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001136-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001136-21), abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

92. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 3 randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled, multi-center study investigating the efficacy and safety of PF-04965842 in subjects aged 12 years and over, with moderate to severe: 2018-000501-23.* Studiennummer des Sponsors: B7451014. Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000501-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000501-23), abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

93. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 3 multi-center, long-term extension study investigating the efficacy and safety of Abrocitinib, with or without topical medications, administered to subjects aged 12 years and older with m: 2017-004851-22.*

Studiennummer des Sponsors: B7451015. Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001, U.S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004851-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004851-22), abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

94. WHO ICTRP 2023. *Effects of Abrocitinib Treatment on Skin Barrier Function: NCT05140239.* Studiennummer des Sponsors: ABRO\_WEI\_2021. Prof. Dr. Stephan Weidinger (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05140239>, abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

95. ClinicalTrialsGOV 2023. *Effects of Abrocitinib Treatment on Skin Barrier Function: NCT05140239.* Studiennummer des Sponsors: ABRO\_WEI\_2021. Prof. Dr. Stephan Weidinger (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05140239>,

abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A3.

96. WHO ICTRP 2023. *Molecular Signatures in Inflammatory Skin Disease: NCT03358693.*

Studiennummer des Sponsors: A100/12\_A A100/12. Prof. Dr. Stephan Weidinger (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693>,

abgerufen am: 15.02.2024.

Ausschlussgrund: A5.

97. ClinicalTrialsGOV 2023. *Molecular Signatures in Inflammatory Skin Disease: NCT03358693*. Studiennummer des Sponsors: A100/12 A100/12\_A. Prof. Dr. Stephan Weidinger (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03358693>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A5.
98. ClinicalTrialsGOV 2023. *BioDay Registry: Data Collection Regarding the Use of New Systemic Treatment Options in Patients With Atopic Dermatitis: NCT03549416*. Studiennummer des Sponsors: 18/239. UMC Utrecht (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03549416>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
99. WHO ICTRP 2024. *Prospective study on effects of abrocitinib treatment of moderate to severe atopic dermatitis on skin barrier function: 2022-001487-94*. Studiennummer des Sponsors: DRKS00028981. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Abteilung für Dermatologie, Allergologie und Venerologie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00028981>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A3.
100. WHO ICTRP 2023. *Janus Kinase Inhibition in Granuloma Annulare: NCT05650736*. Studiennummer des Sponsors: No NIH funding 2000033312. William Damsky (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05650736>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
101. ClinicalTrialsGOV 2023. *Janus Kinase Inhibition in Granuloma Annulare: NCT05650736*. Studiennummer des Sponsors: 2000033312 No NIH funding. William Damsky (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05650736>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
102. WHO ICTRP 2023. *Study on biomarkers of targeted therapy for atopic dermatitis*. Studiennummer des Sponsors: ChiCTR2300076625. Xiangya Hospital of Central South University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076625>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A7.
103. WHO ICTRP 2023. *Janus Kinase Inhibition in Sarcoidosis: NCT05696795*. Studiennummer des Sponsors: 2000033314. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05696795>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.
104. ClinicalTrialsGOV 2023. *Janus Kinase Inhibition in Sarcoidosis: NCT05696795*. Studiennummer des Sponsors: 2000033314. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05696795>, abgerufen am: 15.02.2024.  
Ausschlussgrund: A1.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 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 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*



Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JADE DARE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Abrocitinib (PF-04965842) 200 mg 1-mal täglich mit Dupilumab (gemäß Fachinformation) bei erwachsenen Studienteilnehmenden unter topischer Hintergrundtherapie mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD).</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich mit Dupilumab in Bezug auf zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte bei erwachsenen Studienteilnehmenden unter topischer Hintergrundtherapie mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> <li>Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich mit Dupilumab in Bezug auf zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte bei erwachsenen Studienteilnehmenden unter topischer Hintergrundtherapie mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> </ul> <p><b>Weitere explorative Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Wirksamkeit von Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich mit Dupilumab in Bezug auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (<i>Health Care Resource Utilization</i>, HCRU) bei erwachsenen Studienteilnehmenden unter topischer Hintergrundtherapie mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> <li>Untersuchung der Wirkung von Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich auf die Häufigkeit und Dauer des nächtlichen Kratzens und die Schlafdauer mittels Accelerometern bei erwachsenen Studienteilnehmenden unter topischer Hintergrundtherapie mit mittelschwerer bis schwerer AD mit Hilfe.</li> <li>Untersuchung der Wirksamkeit von Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich bei erwachsenen Studienteilnehmenden unter topischer Hintergrundtherapie mit Handekzemen.</li> <li>Ermöglichung explorativer Analysen durch Entnahme von gelagerten Bioproben, es sei denn, dies war aufgrund lokaler Vorschriften oder einer Entscheidung der Ethikkommission verboten.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Zuteilung:</b> Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmende</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblindes Studiendesign (Ärztliches Prüfpersonal, Sponsor:innen und Studienteilnehmende)</p> <p><b>Studienhorizont:</b> Die Gesamtdauer der Studienteilnahme beträgt 26 Wochen. Studienteilnehmende, die die Behandlung vorzeitig abbrechen oder aus anderen Gründen nicht für die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verlängerungsstudie B7451015 in Frage kommen, durchliefen eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase in der Studie B7451050.</p> <p><b>Design:</b> randomisiert, aktivkontrolliert, parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch, international</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll stammt vom 04.11.2019. Der originale Statistische Analyseplan (SAP) stammt vom 04.11.2019. Es liegen keine Änderungen des Studienprotokolls und des SAP vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmende müssen, einschließlich zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung <math>\geq 18</math> Jahre alt sein.</li> <li>• Klinische Diagnose von chronischer AD (auch bekannt als atopisches Ekzem) seit mindestens 1 Jahr vor Tag 1 und bestätigte AD bei der <i>Screening-</i> und <i>Baseline-</i>Visite gemäß den Kriterien nach Hanafin und Rajka für AD.</li> <li>• Dokumentierte Anamnese (innerhalb von 6 Monaten vor der <i>Screening-</i>Visite) mit unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung mit einer medikamentösen topischen Therapie für AD für mindestens 4 Wochen oder eine notwendige systemische Therapie innerhalb des letzten Jahres zur Kontrolle der Erkrankung. Eine medikamentöse topische Therapie ist definiert als ein topisches Produkt, das einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, der für die Behandlung von AD indiziert ist (unabhängig davon, ob es sich um ein rezeptfreies [<i>Over-the-Counter</i>, OTC] oder verschreibungspflichtiges Produkt handelt).</li> <li>• Mittelschwere bis schwere AD: von AD betroffene Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>, BSA) <math>\geq 10</math> %, <i>Investigator's Global Assessment</i> (IGA) <math>\geq 3</math>, <i>Eczema Area and Severity Index</i> (EASI) <math>\geq 16</math> und <i>Peak Pruritis Numerical Rating Scale</i> (PP-NRS) <math>\geq 4</math> zu <i>Baseline</i></li> <li>• Die Verwendung von Verhütungsmitteln für Männer oder Frauen sollte mit den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Studienteilnehmende in klinischen Studien übereinstimmen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für männliche Studienteilnehmer waren keine empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.</li> <li>○ Weibliche Studienteilnehmerinnen waren zur Studienteilnahme berechtigt, wenn sie nicht schwanger waren oder stillen und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutraf: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienteilnehmerinnen, die nicht im gebärfähigen Alter waren.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Für Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter (alle weiblichen Studienteilnehmerinnen, unabhängig von dem Status der Menarche, es sei denn, sie waren dauerhaft steril oder nachweislich unfruchtbar) gilt: Bei sexueller Aktivität, muss während des Interventionszeitraums und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention eine hochwirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung mit einer Versagensrate von &lt; 1 % angewendet werden. Das ärztliche Prüfpersonal sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode vor der 1. Dosis der Studienintervention bewerten.</li> <li>▪ Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter mussten bei der <i>Screening</i>-Visite einen negativen hochsensitiven Serum-Schwangerschaftstest aufweisen. Ein Urin-Schwangerschaftstest mit einer Sensitivität von <math>\geq 25</math> mIU/ml wurde vor der 1. Dosis der Studienintervention und bei jeder Visite vor Ort, einschließlich bis Behandlungsende (<i>End of Treatment</i>, EOT) und der Nachuntersuchungen, durchgeführt, um zu bestätigen, dass die Testperson nicht schwanger geworden ist. Wenn ein Urintest nicht als negativ bestätigt werden konnte (z. B. ein mehrdeutiges Ergebnis), war ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. In solchen Fällen musste die Studienteilnehmerin von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden, wenn das Ergebnis des Serum-Schwangerschaftstests positiv war.</li> <li>▪ Das ärztliche Prüfpersonal war für die Überprüfung der medizinischen Anamnese, der Menstruationsanamnese und der jüngsten sexuellen Aktivität verantwortlich, um das Risiko für den Einschluss von Studienteilnehmerinnen mit einer frühen unerkannten Schwangerschaft zu verringern</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der/ die Studienteilnehmende musste in der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligungserklärung abzugeben, die die Einhaltung der in der Einwilligungserklärung und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet.</li> <li>• Zur Behandlung der AD konnte der/ die Studienteilnehmende eine leichte oder mittelstark wirksame medikamentöse und nicht-medikamentöse topische Therapie anwenden, wobei das Ansprechen auf die Behandlung zu Studienbeginn unzureichend</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sein muss. Der/ die Studienteilnehmende musste außerdem bereit und in der Lage sein, während der gesamten Dauer der Studie eine standardisierte topische Hintergrundtherapie einzuhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der/ die Studienteilnehmende musste bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, die Labortests, die Hinweise zum Lebensstil und andere Studienverfahren einzuhalten.</li> <li>• Der/ die Studienteilnehmende musste sich bereit erklären, längere Sonnenexposition zu vermeiden und während der Studie keine Solarien, Sonnenlampen oder andere ultraviolette Lichtquellen zu verwenden.</li> <li>• Wenn die Studienteilnehmenden Begleitmedikamente aus einem anderen Grund als AD erhielten, mussten sie ein stabiles Therapieschema einhalten, d. h. sie durften innerhalb von 7 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor Tag 1 und während der gesamten Studiendauer kein neues Medikament einnehmen oder die Dosierung ändern.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere akute oder chronische medizinische oder Laboranomalien, die das Risiko im Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienintervention erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen können und nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals den /die Studienteilnehmende:n für die Studienteilnahme ungeeignet machen würden.</li> <li>• Der/ die Studienteilnehmende sollte eine Risikobewertung durch eine qualifizierte psychosoziale Fachkraft (<i>Mental Health Professional, MHP</i>) durchführen lassen, um zu beurteilen, ob die Studienteilnahme sicher ist, wenn die Antworten der Studienteilnehmenden auf eines der <i>Screening</i>-Instrumente oder andere <i>Screening</i>-Informationen hinweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selbstmordgedanken in Verbindung mit konkreter Absicht und einer Methode oder einem Plan im vergangenen Jahr: "Ja" als Antwort auf die Items 4 oder 5 der <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)</i></li> <li>○ Vorgeschichte von suizidalem Verhalten in den letzten 5 Jahren: "Ja" als Antwort (für Ereignisse, die in den letzten 5 Jahren aufgetreten waren) auf eines der Items zu suizidalem Verhalten des C-SSRS</li> <li>○ Jegliche Anamnese von schwerem oder wiederkehrendem suizidalem Verhalten (nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten ist kein Auslöser für eine Risikobewertung, es sei denn, es ist nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals indiziert)</li> <li>○ Klinisch signifikante Depression: <i>Patient Health Questionnaire 8-Items (PHQ-8)</i> Gesamtwert von <math>\geq 15</math></li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Vorhandensein einer aktuellen schweren psychiatrischen Störung, die in den Ein-/ Ausschlusskriterien nicht explizit aufgeführt ist</li> <li>○ Nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals ist eine Risikobewertung oder ein Ausschluss erforderlich</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine aktuelle oder frühere Krankheitsanamnese von Thrombozytopenie, Koagulopathie oder Thrombozytenfunktionsstörung.</li> <li>• Einnahme von Antikoagulanzen oder Medikamenten, die bekanntermaßen eine Thrombozytopenie verursachen (es sei denn, es wurde als sicher erachtet, diese abzusetzen und für die Dauer der Studie auszuschleichen).</li> <li>• Derzeit aktive Formen anderer entzündlicher Hauterkrankungen, d. h. keine AD, oder Anzeichen von Hauterkrankungen (z. B. Psoriasis, seborrhoische Dermatitis, Lupus) zum Zeitpunkt von Tag 1, die die Bewertung der AD oder das Ansprechen auf die Behandlung beeinträchtigen würden.</li> <li>• Anamnese einer lymphoproliferativen Erkrankung wie Epstein-Barr-Virus (EBV)-bezogene lymphoproliferative Erkrankung, Anamnese eines Lymphoms, einer Leukämie oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine aktuelle lymphatische oder lymphoide Erkrankung hindeuteten.</li> <li>• Anamnese einer systemischen Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine parenterale antimikrobielle Therapie erforderte oder anderweitig vom ärztlichen Prüfpersonal als klinisch bedeutsam beurteilt wurde, innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1.</li> <li>• Eine bekannte Helminthen-Infektion.</li> <li>• Aktive chronische oder akute Hautinfektion, die eine Behandlung mit systemischen Antimikrobika innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 erforderte oder oberflächliche Hautinfektionen innerhalb von einer Woche vor Tag 1.</li> <li>• Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B oder Hepatitis C. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studienteilnehmende, die beim <i>Screening</i> Hepatitis-B-Oberflächenantigen-negativ (HBsAg-), Hepatitis-B-Kernantikörper-positiv (HBcAb+) und Hepatitis-B-Oberflächenantikörper-positiv (HBsAb+) waren, wurden auf Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNA) getestet. Studienteilnehmende, die HBV-DNA oberhalb der unteren Bestimmungsgrenze (<i>Lower Limit of Quantification</i>, LLQ) aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Studienteilnehmende, die HBV-DNA-negativ oder unterhalb der LLQ waren, konnten randomisiert werden. Studienteilnehmende, die HBV-DNA oberhalb der LLQ aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Studienteilnehmende, die HBV-DNA-negativ oder unterhalb der LLQ waren, konnten randomisiert werden, mussten aber zu Woche 16 und</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 26 zum EOT oder zum vorzeitigen Studienabbruch (<i>Early Discontinuation</i>, ED) erneut auf HBV-DNA getestet werden, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher liegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese (1-malige Episode) von disseminiertem Herpes zoster oder disseminiertem Herpes simplex oder ein rezidivierender (mehr als eine Episode) lokalisierter, dermatomaler Herpes zoster.</li> <li>• Bekannte Immundefizienz oder ein Verwandter 1. Grades mit einer erblichen Immundefizienz.</li> <li>• Vorgeschichte von Alkohol- oder Substanzmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals eine Studienteilnahme an der Studie ausschließt.</li> <li>• Bösartige Erkrankungen oder eine Vorgeschichte von bösartigen Erkrankungen mit Ausnahme von adäquat behandeltem oder exzidiertem nicht-metastasiertem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom <i>in situ</i>.</li> <li>• Behandlung mit verbotener(n) Begleitmedikation(en) oder eine verbotene Begleitmedikation innerhalb des angegebenen Zeitrahmens vor der 1. Dosis der Studienmedikation.</li> <li>• Hinweise auf eine aktive oder latente oder unzureichend behandelte Infektion mit <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> (Tuberkulose), die durch einen der folgenden Punkte nachgewiesen wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein positiver QuantiFERON<sup>®</sup>-Tuberkulose <i>Gold In-Tube</i> Test (QFT-G) oder ein positiver <i>Mantoux/ Purified Protein Derivative</i> (PPD)/ Tuberkulin-Hauttest, der an oder innerhalb der letzten 12 Wochen vor Tag 1 durchgeführt wurde, ist ein Ausschlusskriterium. Ein negativer QFT-G- oder Mantoux/ PPD/ Tuberkulin-Hauttest war erforderlich, es sei denn, der/ die Studienteilnehmende hatte zuvor eine dokumentierte adäquate Therapie für eine latente (9 Monate Isoniazid an einem Ort, an dem die Raten der primären multiresistenten Tuberkulose &lt; 5 % waren oder ein akzeptables alternatives Regime) oder aktive (akzeptables multiresistentes Regime) Tuberkulose-Infektion erhalten. Wenn die aktuellen Inzidenzraten von multiresistenten Tuberkulose-Infektionen in der Region nicht verfügbar waren, sollte ein adäquates Behandlungsschema als das vom Gesundheitsministerium oder Expertengremium in der Region empfohlene Schema definiert werden.</li> <li>○ Es wurde empfohlen, dass Studienteilnehmende mit einer Vorgeschichte einer <i>Bacille-Calmette-Guérin</i> (BCG)-Impfung mit dem QFT-G-Test getestet werden, da der Mantoux/ PPD/ Tuberkulin-Hauttest aufgrund der Impfung positiv sein kann.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Röntgenaufnahme des Brustkorbs (oder Computertomographie des Brustkorbs, falls verfügbar) zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> mit Veränderungen, die auf eine aktive Tuberkulose-Infektion hinweisen, die von einem/ einer qualifizierten Radiolog:in festgestellt wurde. Eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs war erforderlich, sofern sie nicht innerhalb von 12 Wochen vor dem 1. Studientag durchgeführt und dokumentiert wurde.</li> <li>○ Anamnese einer unbehandelten oder unzureichend behandelten latenten oder aktiven Tuberkulose-Infektion.</li> <li>○ Derzeitige Behandlung einer aktiven Tuberkulose-Infektion.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geimpft oder exponiert gegenüber einem Lebendimpfstoff oder abgeschwächten Impfstoff innerhalb der 6 Wochen vor der 1. Dosis der Studienintervention, oder es wurde erwartet, dass der/ die Studienteilnehmende während der Behandlung oder während der 6 Wochen nach Absetzen der Studienintervention geimpft wurde oder im Haushalt Exposition gegenüber diesen Impfstoffen hatte.</li> <li>• Studienteilnehmende, die zuvor eine Behandlung mit einem Januskinase (JAK)-Inhibitor erhalten hatten. Eine vorherige Behandlung mit topischen JAK-Inhibitoren war kein Ausschlusskriterium.</li> <li>• Frühere Behandlung mit Dupilumab und/ oder eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit, Unverträglichkeit, UE oder allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer früheren Exposition gegenüber Hilfsstoffen von Dupilumab.</li> <li>• Erhalt einer der folgenden Behandlungen in den unten angegebenen Zeiträumen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Innerhalb von 1 Jahr vor der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorherige Behandlung mit nicht B-Zell-spezifischen lymphozytendepletierenden Mitteln/ Therapien (z. B. Alemtuzumab [CAMPATH], alkylierende Mittel [z. B. Cyclophosphamid oder Chlorambucil], totale lymphoide Bestrahlung usw.). Studienteilnehmende, die Rituximab oder andere selektive B-Lymphozytendepletierende Wirkstoffe (einschließlich experimenteller Wirkstoffe) erhalten haben, waren teilnahmeberechtigt, wenn sie seit mindestens einem Jahr vor Studienbeginn keine solche Therapie erhalten hatten und normale <i>Cluster of Differentiation</i> (CD) 19/ 20+ Zählungen durch Fluoreszenz-aktivierte</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zellsortierung (<i>Flourescence Activated Cell Sorting</i>, FACS) Analyse aufwiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Innerhalb von 12 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Andere Biologika: innerhalb von 12 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention oder 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist.</li> </ul> </li> <li>○ Innerhalb von 4 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verwendung von oralen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin A [CsA], Azathioprin, Methotrexat, systemische Kortikosteroide, Mycophenolat-Mofetil, Interferon-gamma) innerhalb von 4 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist. Kortikosteroid-Inhalatoren, intranasale Sprays und ophthalmische Kortikosteroide waren für Studienteilnehmende, die eine stabile Dosis erhielten, zulässig.</li> <li>▪ Verwendung von CYP2C9- und CYP2C19-Induktoren innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Induktors plus 14 Tage nach der 1. Dosis der Studienintervention. Z. B. beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit von Carbamazepin nach wiederholter Verabreichung 15 Stunden. Die Ausschleichphase berechnet sich aus der Summe von 5 Halbwertszeiten (ca. 3 Tage) und zusätzlichen 14 Tagen für insgesamt 17 Tage vor der 1. Dosis der Studienintervention.</li> <li>▪ Schmalband Phototherapie-UVB (<i>Narrowband Ultraviolet B Light</i>, NB-UVB) oder Breitband-Phototherapie.</li> <li>▪ Regelmäßige Nutzung (mehr als 2 Visiten pro Woche) einer Bräunungskabine/ eines Solariums.</li> <li>▪ Pflanzliche Arzneimittel mit unbekanntem Eigenschaften oder bekannten positiven Wirkungen bei AD.</li> </ul> </li> <li>○ Innerhalb der 1. Woche nach der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verwendung von CYP2C9- und CYP2C19-Inhibitoren innerhalb der 1. Woche vor der 1. Dosis der Studienintervention oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bekannt) des Inhibitors, je nachdem, was länger ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-Thrombozyten-Medikamente. niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (<math>\leq 100</math> mg 1-mal täglich [QD]) war zum Zweck der kardiovaskulären Prophylaxe nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals erlaubt.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparat(en) innerhalb von 8 Wochen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist, vor Studienbeginn und/ oder während der Studienteilnahme. Jede prüfungsrelevante oder experimentelle Therapie, die für AD, Psoriasis, psoriatische Arthritis oder rheumatoide Arthritis im vorangegangenen Jahr eingenommen oder durchgeführt wurde, sollte mit dem/ der Kliniker:in von Pfizer (oder einem Beauftragten) besprochen werden. Die Studienteilnehmenden durften zu keinem Zeitpunkt während ihrer Teilnahme an dieser Studie an Studien mit anderen prüfungsrelevanten oder experimentellen Therapien oder Verfahren teilnehmen.</li> <li>• Ein 12-Kanal-<i>Screening</i>-Elektrokardiogramm (EKG), das klinisch bedeutsame Anomalien zeigte, die eine Behandlung erfordern (z. B. akuter Herzinfarkt, schwere Tachy- oder Bradyarrhythmien) oder die auf eine schwerwiegende zugrunde liegende Herzerkrankung hinweisen (z. B. Kardiomyopathie, schwere angeborene Herzerkrankung, niedrige Voltzahl in allen Ableitungen, Wolff-Parkinson-White-Syndrom) oder Kriterien, die mit Anomalien des Q-Wellen-Intervalls (QT)/ Fridericia-korrigierten Q-Wellen-Intervalls (QTcF) verbunden sind, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine deutliche Verlängerung des Fridericia-korrigierten Q-Wellen-Intervalls (<math>&gt; 500</math> Millisekunden) auf dem <i>Screening</i>-EKG;</li> </ul> </li> <li>• Jede der folgenden Anomalien in den klinischen Labortests vor dem <i>Screening</i>, wie vom studienspezifischen Labor beurteilt und durch eine 1-malige Wiederholung bestätigt, falls dies als notwendig erachtet wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl von <math>&lt; 1,2 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 1200/mm^3</math>)</li> <li>○ Hämoglobin <math>&lt; 10,0</math> g/dl oder Hämatokrit <math>&lt; 30</math> %</li> <li>○ Thrombozytenzahl von <math>&lt; 150 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 150.000/mm^3</math>)</li> <li>○ Absolute Lymphozytenzahl von <math>&lt; 0,50 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 500/mm^3</math>)</li> <li>○ Geschätzte Kreatinin-Clearance <math>&lt; 40</math> ml/min basierend auf der altersgerechten Berechnung oder Serumkreatinin <math>&gt; 1,5</math>-mal die obere Grenze der Norm (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN)</li> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) Werte <math>&gt; 2</math>-fach der ULN</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\geq</math> 1,5-fach der ULN Studienteilnehmende mit einer Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms konnten ein direktes Bilirubin messen lassen und wären für diese Studie geeignet, sofern das direkte Bilirubin <math>\leq</math> ULN erreicht.</li> <li>• Nach Meinung des Prüfpersonals oder des Sponsors jede unkontrollierte klinisch signifikante Laboranomalie, die die Interpretation der Studiendaten oder die Teilnahme des/ der Studienteilnehmenden an der Studie beeinträchtigen würde.</li> <li>• Signifikantes Trauma oder größere Operation innerhalb des 1. Monats vor der 1. Dosis der Studienintervention.</li> <li>• Mitarbeitende des Prüfzentrums, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, und deren Familienangehörige, Mitarbeitende des Prüfzentrums, die anderweitig vom prüfenden Personal beaufsichtigt wurden oder Studienteilnehmende, die Mitarbeitende von Pfizer waren, einschließlich deren Familienangehörige, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Weltweit etwa 220 Studienzentren</u></p> <p>Zentren in den USA, Australien, Bulgarien, Kanada, Chile, Finnland, Deutschland, Ungarn, Italien, Korea, Lettland, Polen, Slowakei, Spanien, Taiwan</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg Abrocitinib (2x 100 mg Tabletten), oral, 1-mal täglich und an Dupilumab angepasstes Placebo als s.c. Injektion alle 2 Wochen (2 Injektionen zu Studienbeginn; zur Vortäuschung der Ladedosis) von Tag 1 bis Woche 26 (die letzte Injektion des Placebos erfolgt zu Woche 24).</li> </ul> <p><u>Vergleichsgruppe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg Dupilumab, s.c. Injektion, alle 2 Wochen (eine Ladedosis von 600 mg zu Studienbeginn) und an Abrocitinib angepasstes Placebo (2 Tabletten), oral, 1-mal täglich von Tag 1 bis Woche 26 (die letzte Injektion von Dupilumab erfolgt zu Woche 24).</li> </ul> <p><u>Hintergrundtherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht medikamentöse topische Therapie: Emollientien (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin Abbauprodukte), 2-mal täglich.</li> <li>• Medikamentöse topische Therapie: Leichte bis mittelstark wirksame topische Glukokortikoide (TCS) oder topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI), 1-mal täglich.</li> </ul> <p><u>Rescue-Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglich nach 4 Wochen mit intolerablen AD-Symptomen.</li> <li>• Stark wirksame TCS für bis zu 2 Wochen oder systemische Glukokortikoide für bis zu 10 Tage.</li> </ul>
6	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten auf der <i>Peak Pruritus</i> NRS zu Woche 2 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 75</math> % des EASI zu Woche 4 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 75</math> % des EASI zu Woche 16 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 75</math> % des EASI zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten bis zu Woche 26.</li> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 90</math> % des EASI zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten bis zu Woche 26.</li> <li>• Ansprechen basierend auf dem IGA von 0 (normale Haut) oder 1 (fast normale Haut) auf einer 5-Punkte-Skala und einer Reduktion von <math>\geq 2</math> Punkte zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten bis zu Woche 26.</li> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten im <i>Peak Pruritus</i> NRS zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten außer Woche 2 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Zeit bis zur Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten im Schweregrad des <i>Peak Pruritus</i> NRS gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Prozentuale Veränderung der folgenden Endpunkte zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BSA</li> <li>○ <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> (SCORAD)</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der <i>Scores</i> der folgenden Endpunkte zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS)</li> <li>○ <i>Dermatology Life Quality Index</i> (DLQI)</li> <li>○ <i>EuroQol Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale</i> (EQ-5D-5L)</li> <li>○ <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> (POEM)</li> <li>○ <i>Medical Outcomes Study – Sleep Scale</i> (MOS Sleep Scale)</li> <li>○ <i>Skin Pain</i> NRS</li> </ul> </li> <li>• Therapiefreie Tage in Bezug auf die topische Hintergrundtherapie.</li> <li>• Inzidenz von UE.</li> <li>• Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von klinischen Auffälligkeiten und Veränderung der klinischen Laborwerte, EKG-Messungen und Vitalparameter gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> </ul> <p><b>Weitere Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im HCRU zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Anzahl der Kratzepisoden während der Schlafperiode, die vor der Behandlung im Vergleich zu Behandlung auftraten, ermittelt aus Datenanalysen mittels tragbaren Accelerometern zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten.</li> <li>• Dauer der Kratzepisoden während der Schlafperiode, die vor der Behandlung im Vergleich zu Behandlung auftraten, ermittelt aus Datenanalysen mittels tragbaren Accelerometern zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten.</li> <li>• Anzahl der Gesamtschlafgelegenheiten, Gesamtschlafzeit, prozentuale Einschlafzeit, Aufwachen nach dem Einsetzen des Schlafes (<i>Wake After Sleep Onset</i>, WASO), Einschlaf-Latenz und Anzahl der Aufwachphasen, die vor der Behandlung im Vergleich zu Behandlung auftraten, ermittelt aus Datenanalysen mittels tragbaren Accelerometern zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten.</li> <li>• Ansprechen basierend auf dem IGA von 0 (normale Haut) oder 1 (fast normale Haut) und einer Reduktion von <math>\geq 2</math> Punkte zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Potenzielle Ergebnisse der explorativen Analyse der gelagerten Bioproben (diese Ergebnisse konnten, mussten aber nicht im Rahmen der vorliegenden Studie generiert werden).</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde mit einer adäquaten Power geplant, um definierte Effektgrößen für die entsprechenden Endpunkte zu detektieren. Die Fallzahlplanung basierte auf einer 1:1 Randomisierung mit jeweils 300 Studienteilnehmenden pro Arm und einer Gesamtstichprobe von 600 Studienteilnehmenden. Der vorgesehene Stichprobenumfang bat eine ausreichende Power (~80 %) für alle Überlegenheits-hypothesen, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 2: Die Stichprobenzahl verleiht dem statistischen Test (Cochran-Mantel-Haenszel, CMH) eine Power von mindestens 99 %, um einen Unterschied von mindestens 25 % in der <i>Peak Pruritus</i> NRS-Ansprechrage zwischen Abrocitinib und Dupilumab nachzuweisen, unter der Annahme, dass die Ansprechrage mit Dupilumab 11 % zu Woche 2 betrug.</li> <li>• Woche 4: Die Stichprobenzahl verleiht dem statistischen Test (CMH) eine Power von mindestens 97 %, um einen Unterschied</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von mindestens 15 % in der EASI-75-Ansprechrage zwischen Abrocitinib und Dupilumab nachzuweisen, unter der Annahme, dass die Ansprechrage mit Dupilumab 30 % zu Woche 4 betrug.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 16: Die Stichprobenzahl verleiht dem statistischen Test (CMH) eine Power von mindestens 99 %, um einen Unterschied von höchstens 10 % in der EASI-75-Ansprechrage zwischen Abrocitinib und Dupilumab zugunsten von Dupilumab mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze (<i>Non-Inferiority Margin</i>) von 10 % nachzuweisen, unter der Annahme, dass der Unterschied zwischen Abrocitinib und Dupilumab 10 % betrug und die Ansprechrage mit Dupilumab 66 % zu Woche 16 betrug. Dies ergab eine Teststärke von etwa 80 % für den Nachweis der Überlegenheit von Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich gegenüber Dupilumab, gemessen mit der EASI-75-Ansprechrage zu Woche 16.</li> <li>• Der <math>\alpha</math>-Fehler wurde für das Testen der primären und wichtigen sekundären Endpunkte auf 5 % (zweiseitig) kontrolliert, wobei eine <i>Closed-Testing-Method</i> auf Grundlage eines sequenziellen, multiplen Ansatzes verwendet wurde.</li> </ul>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen</b> Es waren keine Zwischenanalysen geplant.</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es liegen keine statistischen Kriterien zum Abbruch der Studie vor.</li> <li>• Der/ die Sponsor:in konnte zu jeder Zeit die Studie aus klinischen und administrativen Gründen bzw. die Beteiligung von ärztlichem Prüfpersonal oder Studienzentren aufgrund niedriger Rekrutierungsraten oder fehlender <i>Compliance</i> beenden.</li> <li>• Die Gabe der Studienintervention konnte u. a. aus den folgenden Gründen abgebrochen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deutliche Verlängerung des Fridericia-korrigierten Q-Wellen-Intervalls auf &gt; 500 ms oder eine Veränderung von &gt; 60 ms des <i>Screening</i>-EKG.</li> <li>○ Eine schwerwiegende Infektion muss zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Studienintervention führen. Die Studienintervention konnte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die schwere Infektion abgeklungen war und dies mit dem/ der medizinischen Monitor:in besprochen und vereinbart wurde. Wenn der/ die Studienteilnehmende die Studienintervention innerhalb von 28 Tagen nicht wieder aufnehmen konnte oder die Infektion nicht abgeklungen war oder keine Zustimmung des medizinischen Monitors vorlag, musste der/ die Studienteilnehmende dauerhaft aus der Studie ausgeschlossen werden.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jedes Blutungsereignis, das nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals (oder, falls erforderlich/ gewünscht, nach Rücksprache mit dem/der Sponsor:in) mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl oder des Hämoglobins in Verbindung gebracht werden konnte.</li> <li>○ UE, das nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals einen Studienabbruch erforderte (oder, falls erforderlich/ gewünscht, nach Rücksprache mit dem/die Sponsor:in).</li> <li>○ Jedes UE oder jede Laboranomalie, die nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals das Aussetzen der Studienintervention für &gt; 21 Tage erforderte.</li> <li>○ Jeder anfängliche Laborwert, der darunter lag, musste innerhalb von 48 Stunden erneut getestet werden.</li> <li>○ Thrombozytenzahlen von &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen. Wenn der/ die Studienteilnehmende eine Thrombozytenzahl von &lt; 25.000/mm<sup>3</sup> hatte, sollte die Studienbehandlung vorübergehend ausgesetzt werden, bis der Bestätigungstest erneut durchgeführt wurde.</li> <li>○ Neutrophilenzahlen von &lt; 500/mm<sup>3</sup> bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>○ Lymphozytenzahlen von &lt; 500/mm<sup>3</sup> bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>○ Hämoglobinwerte &lt; 8,0 g/dl und/ oder eine Abnahme von &gt; 30 % gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>○ Einer der folgenden Gründe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 sequenzielle AST- oder ALT-Werte &gt; 3-fach der ULN mit mindestens einem Gesamtbilirubinwert &gt; 2-fach der ULN.</li> <li>▪ 2 sequenzielle AST- oder ALT-Werte &gt; 3-fach der ULN mit einem abnormalen <i>International Normalized Ratio (INR)</i>.</li> <li>▪ 2 sequenzielle AST- oder ALT-Werte &gt; 3-fach der ULN mit Symptomen, die auf eine Leberschädigung hindeuten.</li> <li>▪ 2 sequenzielle AST- oder ALT-Werte &gt; 5-fach der ULN unabhängig vom Gesamtbilirubin oder begleitenden Symptomen.</li> </ul> </li> <li>○ Anstiege des Serumkreatinins, die &gt; 50 % über dem Durchschnitt der <i>Screening</i>- und <i>Baseline</i>-Werte liegen bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen und ein absoluter Anstieg des Serumkreatinins um ≥ 0,5 mg/dl bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen. Sollte ein/ eine Studienteilnehmender zum Zeitpunkt des Studienabschlusses oder -abbruchs Erhöhungen des Serumkreatinins aufweisen, die ≥ 33 % über dem</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Durchschnitt der <i>Screening</i> - und <i>Baseline</i> -Werte lagen, wurde er/sie alle 1 bis 2 Wochen erneut getestet, bis sich die Erhöhung des Serumkreatinins vollständig auf weniger als 10 % des Durchschnitts der <i>Screening</i> - und <i>Baseline</i> -Werte zurückgebildet oder stabilisiert hatte.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte mittels einer <i>Interactive Response Technology</i> (IRT) ( <i>Interactive Web-based Response</i> , IWR).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis</b> 1:1 (Abrocitinib 200 mg vs. Dupilumab 300 mg)</p> <p><b>Stratifizierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweregrad der AD zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4)</li> <li>• Alter (&lt; 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IRT (IWR) nach der Zuteilung einer individuellen Patientennummer.
<b>10</b>	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?	Zuteilung mit Hilfe der IRT (IWR) gemäß computergenerierter Randomisierungsliste.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, erfolgte in jeder Studiengruppe die tägliche Gabe von 2 Tabletten (Abrocitinib 100 mg oder Placebo) und alle 2 Wochen eine s.c. Injektion (Dupilumab 300 mg oder Placebo).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäre Zielkriterien</b></p> <p><u>Peak Pruritus NRS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens zu Woche 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Peak Pruritus NRS Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>EASI-90</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens zu Woche 4: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <p><u>EASI-90</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens zu Woche 2, 8, 12, 16 und 20: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>EASI-75 und IGA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26:</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> <p><u>Peak Pruritus NRS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens von Tag 2 bis 15 und zu Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 26: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Peak Pruritus NRS Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> </li> <li>• Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten in der <i>Peak Pruritus NRS</i> gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Peak Pruritus NRS Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Bestimmung des Medians und der Quartile inklusive 95 %-KI sowie der Wahrscheinlichkeit zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten ereignisfrei zu sein (Kaplan-Meier-Methode und Schätzung des 95 %-KI).</li> <li>○ Auswertung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mittels des p-Wertes anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests (stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i>).</li> <li>○ Wenn kein Ereignis aufgetreten ist, wurden die Zeit bis zum Ereignis rechtszensiert zum letzten Beobachtungszeitpunkt.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>DLQI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens zu Woche 4, 12, 16, 20 und 26: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen DLQI <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> <li>● Kontinuierliche Analyse des Ansprechens zu Woche 4, 12, 16, 20 und 26: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen DLQI <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung anhand MMRM-Analyse mit den Variablen <i>Behandlung</i>, <i>Zeit</i>, <i>Behandlung*Zeit</i> und Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> als Kovariate mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.</li> <li>○ Angabe der Veränderungen zu <i>Baseline</i> anhand der im MMRM-Modell geschätzten <i>Least Squares (LS)-Means</i> und Differenzen der <i>LS-Means</i> zwischen den Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden p-Werte und 95 %-KI zu jeder Visite.</li> <li>○ Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>BSA-Ansprechen, SCORAD zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26, HADS, EQ-5D-5L, POEM, MOS <i>Sleep Scale</i> zu Woche 12, 16 und 26, <i>Skin Pain NRS</i> zu Woche 2, 12, 16, 20 und 26:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kontinuierliche Analyse des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung anhand der MMRM-Analyse mit den Variablen <i>Behandlung</i>, <i>Zeit</i>, <i>Behandlung*Zeit</i> und Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> als Kovariate mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.</li> <li>○ Angabe der Veränderungen zu <i>Baseline</i> anhand der im MMRM-Modell geschätzten <i>LS-Means</i> und Differenzen der <i>LS-Means</i> zwischen den Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden p-Werte und 95 %-KI zu jeder Visite.</li> <li>○ Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Therapiefreie Tage in Bezug auf die topische Hintergrundtherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung anhand <i>Analysis of Covariance</i> (ANCOVA).</li> <li>• Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> <p><b>Studienpopulationen</b></p> <p><u>FAS-Population (<i>Full-Analysis-Set</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Population umfasst alle Studienteilnehmende, die der Studienintervention randomisiert zugeteilt wurden und mindestens eine Studiendosis erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der randomisierten Behandlungszuteilung.</li> </ul> <p><u>PPAS-Population (<i>Per Protocol-Analysis-Set</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Population umfasst eine Subgruppe des FAS, die keine wesentlichen Protokolländerungen aufwies. Die PPAS-Population umfasste Studienteilnehmende, die: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ das Einschlusskriterium für das qualifizierende Alter erfüllten,</li> <li>○ das Einschlusskriterium EASI <math>\geq 16</math> erfüllten,</li> <li>○ das Einschlusskriterium für eine vorherige qualifizierende Behandlung erfüllten,</li> <li>○ beobachtete Werte im EASI zu Woche 16 hatten,</li> <li>○ eine Gesamt-Einhaltung von <math>\geq 80\%</math> aber <math>\leq 120\%</math> der randomisierten Behandlung zugewiesenen Menge zu Woche 16 hatten und</li> <li>○ keine größeren Protokollabweichungen aufwies, die vermutlich einen wesentlichen Einfluss auf die klinischen Beobachtungen oder die vom klinischen Team ermittelten Reaktionen des/ der Patient:innen hatten.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Safety-Population (<i>Safety-Analysis-Set</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Population umfasst alle Studienteilnehmende, die der Studienintervention randomisiert zugeteilt wurden und mindestens eine Studiendosis erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p><u>Analysen der primären und sekundären Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter in Jahren (&lt; 40 vs. <math>\geq 40</math> vs. &lt; 65 vs. <math>\geq 65</math>)</li> <li>• Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</li> <li>• Abstammung (weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)</li> <li>• Region der Studieneinschreibung: (USA/ Kanada/ Australien vs. Europa vs. Asien)</li> <li>• Gewicht in kg (&lt; 70 vs. 70-100 vs. &gt; 100 kg)</li> <li>• Dauer der AD in Jahren (&lt; 26 vs. <math>\geq 26</math>)</li> <li>• Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> (IGA = 3 vs. IGA = 4)</li> <li>• EASI-Score zu <i>Baseline</i> (16-25 vs. &gt; 25)</li> <li>• Betroffene BSA zu <i>Baseline</i> (10-30 % vs. &gt; 30-50 % vs. &gt; 50 %)</li> <li>• Vorbehandlung mit Cyclosporin (ja vs. nein)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorbehandlung mit AD-Medikation (nur topische Mittel vs. systemische Mittel)</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p><u>Peak Pruritus NRS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitätsanalyse des Ansprechens anhand der FAS-Population unter Verwendung von multipler Imputation mit den Daten zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26. Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Peak Pruritus NRS Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> </ul> <p><u>EASI-90</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitätsanalyse des Ansprechens anhand der FAS-Population unter Verwendung von multipler Imputation mit den Daten zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26.</li> <li>Sensitivitätsanalyse des Ansprechens anhand der PPAS-Population unter Verwendung der gleichen Methodik wie bei der Hauptanalyse.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Abrocitinib: N = 362 Dupilumab: N = 365 b) Abrocitinib: N = 362 Dupilumab: N = 365 c) Abrocitinib: N = 362 Dupilumab: N = 365
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (siehe Abbildung 4-41)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 11.06.2020 (1. Visite des/ der 1. Studienteilnehmenden) Studienende: 13.07.2021 (letzte Nachbeobachtung des/ der letzten Patient:in)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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; ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSA: Körperoberfläche (<i>Body Surface Area</i>); BCG: Bacille Calmette Guérin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CsA: Cyclosporin A; C-SSRS: <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>; CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>; d. h.: Das heißt; dl: Deziliter; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; DNA: Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EBV: Epstein-Barr-Virus; ED: Vorzeitiger Studienabbruch (<i>Early Discontinuation</i>); EKG: Elektrokardiogramm; EOT: Behandlungsende (<i>End of Treatment</i>); EQ-5D-5L: <i>European Quality of Life 5 Dimension 5 Level</i>; FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (<i>Flourescence Activated Cell Sorting</i>); FAS: <i>Full-Analysis-Set</i>; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HBV: Hepatitis-B-Virus; HBc: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HCRU: Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (<i>Health Care Resource Utilization</i>); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; INR: <i>International Normalized Ratio</i>; IRT: <i>Interactive Response Technology</i>; IWR: Interaktive webbasierte Antwort (<i>Interactive Web-based Response</i>); JAK: Januskinase; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LLQ: Untere Quantifizierungsgrenze (<i>Lower Limit of Quantification</i>); LS: <i>Least Squares</i>; mg: Milligramm; mIU: Tausend Internationale Units; ml: Milliliter; mm<sup>3</sup>: Kubikmillimeter; MHP: Psychosoziale Fachkraft (<i>Mental Health Professional</i>); MMRM: Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeat Measures</i>); MOS: <i>Medical Outcomes Study</i>; MRT: Magnetresonanztomographie; ms: Millisekunden; NB-UVB: Schmalband Phototherapie-UVB (<i>Narrowband Ultraviolet B Light</i>); OTC: Rezeptfrei, nicht verschreibungspflichtig (<i>Over-the-Counter</i>); NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PHQ-8: <i>Patient Health Questionnaire 8-Items</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PPAS: <i>Per-Protocol Analysis-Set</i>; PPD: <i>Purified Protein Derivative</i>; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcomes</i>); QD: 1-mal täglich (<i>Once daily</i>); QFT-G: <i>QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Test</i>; QTcF: Nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall (<i>QT interval with Fridericia's correction</i>) SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; s.c.: Subkutan; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; SUE: Schwerwiegendes UE; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>); u. a.: Unter anderem; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze der Norm (<i>Upper Limit of Normal</i>); UVB: Ultraviolettes Licht (<i>Ultraviolet B Light</i>); USA: <i>United States of America</i>; usw.: Und so weiter; vs.: Versus; WASO: Aufwachen nach dem Einsetzen des Schlafs (<i>Wake After Sleep Onset</i>); z. B.: Zum Beispiel</p>		

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

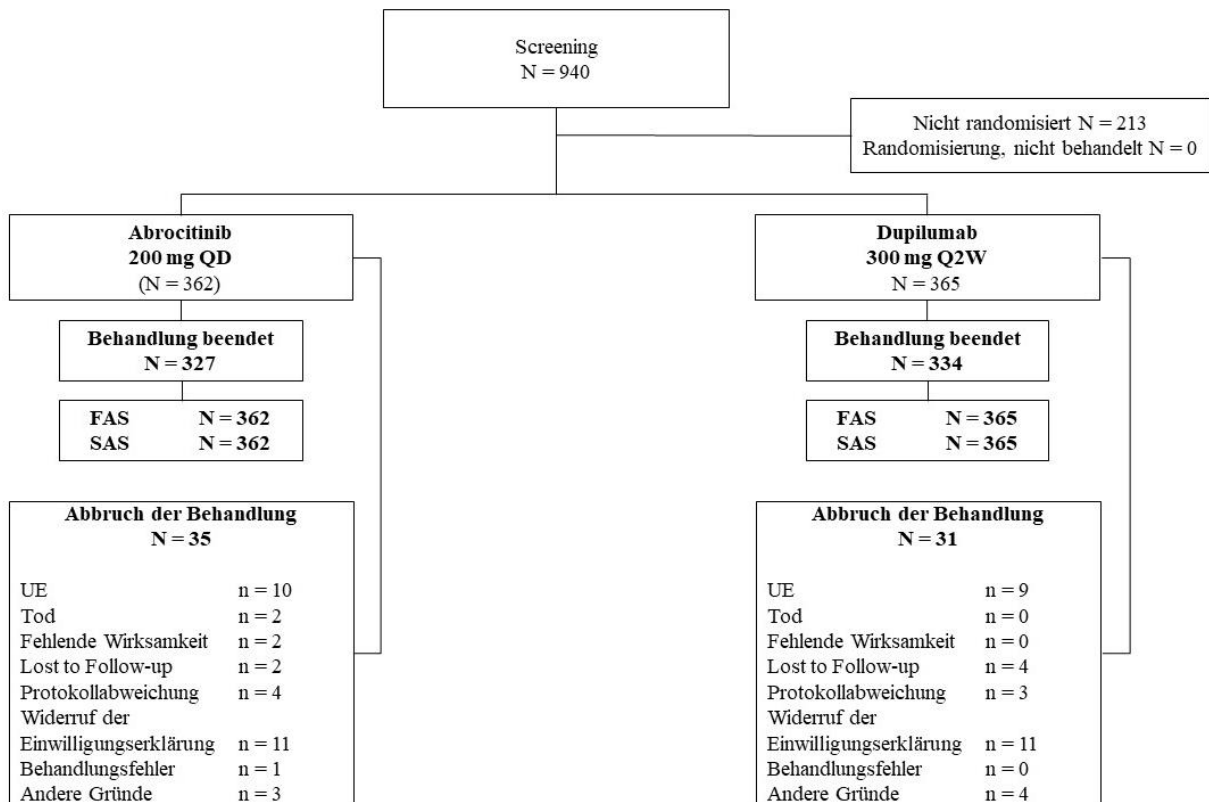


Abbildung 4-41: Flow-Chart der Studie JADE DARE

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JADE TEEN

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Abrocitinib (PF-04965842) mit Placebo bei gleichzeitiger Verabreichung einer medikamentösen topischen Hintergrundtherapie bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD).</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirkung von Abrocitinib bei gleichzeitiger Verabreichung einer medikamentösen topischen Hintergrundtherapie auf zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte und patientenberichtete Endpunkte (<i>Patient Reported Outcomes</i>, PRO) im Studienverlauf bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> <li>• Immunogenitäts-Substudie: Untersuchung der Wirkung von Abrocitinib auf die Immunogenität des Tdap-Impfstoffes (Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und azellulären Keuchhusten) bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD</li> <li>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Abrocitinib bei gleichzeitiger Verabreichung einer medikamentösen topischen Hintergrundtherapie bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> <li>• Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von Abrocitinib bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> </ul> <p><b>Weitere explorative Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirkung von Abrocitinib auf die Schwere und Häufigkeit von Juckreiz während der Nacht bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> <li>• Immunogenitäts-Substudie: Untersuchung der Immunogenität bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD nach der Tdap-Impfung.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Zuteilung:</b> Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1 für Abrocitinib)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmende</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblindes Studiendesign (ärztliches Prüfpersonal, Sponsor:in und Studienteilnehmende)</p> <p><b>Studienhorizont:</b> Die Gesamtdauer der Studienteilnahme, einschließlich der integrierten Immunogenitäts-Substudie, beträgt bis zu 20 Wochen, einschließlich 4 Wochen <i>Screening</i>-Periode, 12 Wochen Behandlungsdauer und einer Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen nach der Studienintervention (für die Studienteilnehmende, die nicht an der Verlängerungsstudie B7451015 teilnehmen).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Design:</b> randomisiert, placebokontrolliert, parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch, international</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Studienprotokoll stammt vom 13.09.2018. Es liegen 4 Amendments des Studienprotokolls vor. Die wichtigsten Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst. Eine vollständige Beschreibung der Änderungen kann den Studienunterlagen (Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan [SAP], Studienberichte) entnommen werden.</p> <p><b>Protokolländerungen</b></p> <p><b>Amendment 1</b> (05.12.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur für Japan und Taiwan: Basierend auf der Hepatitis-B-Serologie beim <i>Screening</i> wurde ein Reflextest auf Hepatitis-B-DNA durchgeführt. Studienteilnehmende mit negativen Ergebnissen der DNA-Bestimmung oder unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (<i>Lower Limit of Quantification, LLQ</i>) wurden zwar randomisiert, aber die Bestimmung der Hepatitis-B-Virus-Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNA) wurde in Woche 12 (Behandlungsende <i>End of Treatment, EOT</i>)/ vorzeitiger Studienabbruch [<i>Early Termination, ET</i>]) wiederholt.</li> <li>• Nur für Japan: Die Option des T-SPOT<sup>®</sup> Tuberkulose-Tests wurde als alternative Bewertung für Tuberkulose beim <i>Screening</i> hinzugenommen.</li> </ul> <p><b>Amendment 2</b> (15.04.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur für Großbritannien: Die Temperaturüberwachung wurde als Teil der Vitalzeichenmessungen hinzugenommen.</li> <li>• „Bestätigte Schwangerschaft“ wurde in die Liste der Kriterien für einen Studienabbruch aufgenommen.</li> </ul> <p><b>Amendment 3</b> (03.05.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur für Deutschland: Die Temperaturüberwachung wurde als Teil der Vitalzeichenmessungen hinzugenommen. Die Empfehlung zur Durchführung einer Thorax-Röntgenaufnahme (oder Computertomographie) für das <i>Screening</i> bei Jugendlichen wurde aufgehoben. Zusätzlich zur Verwendung des <i>QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube</i> (QFT-G) Tests konnte nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Thorax durchgeführt werden, wenn dies zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose als medizinisch notwendig erachtet wurde.</li> <li>• Mittelschwere bis schwere AD gemäß den folgenden Kriterien: von AD betroffene Körperoberfläche (<i>Body Surface Area, BSA</i>) <math>\geq 10\%</math>, <i>Investigator's Global Assessment (IGA)</i> <math>\geq 3</math>, <i>Eczema Area and Severity Index (EASI)</i> <math>\geq 16</math> und <i>Peak Pruritis Numerical Rating Scale (PP-NRS)</i> <math>\geq 4</math> zu <i>Baseline</i>.</li> </ul> <p><b>Amendment 4</b> (26.08.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es wurde ein Hinweis zum Visitenplan hinzugefügt, um klarzustellen, dass der Fragebogen zur Auswirkung von Dermatitis auf die Familie (<i>Dermatitis Family Impact, DFI</i>) nur erforderlich war, wenn ein</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Elternteil oder eine Betreuungsperson während der Visite anwesend war.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung des Kriteriums Körpergewicht auf <math>\geq 25</math> kg.</li> <li>• Entfernung der Dauer für die Diagnose einer chronischen mittelschweren bis schweren AD.</li> <li>• Hinzunahme des Einschlusskriteriums von Studienteilnehmenden, die für eine systemische Therapie infrage kommen.</li> <li>• Studienteilnehmende mit dokumentierter früherer Infektion mit dem Varicella-Zoster-Virus (VZV) mussten sich nicht zusätzlich serologisch auf VZV-Immunglobulin G (IgG)-Antikörper testen lassen.</li> <li>• Entfernung des Studienausschlusses bei einer Helmintheninfektion.</li> <li>• Entfernung der Kriterien, die sich auf das Europäische Freiwillige Harmonisierungsverfahren beziehen.</li> <li>• Entfernung des Ausschlusskriteriums bezüglich der Verlängerung des QT/QTc-Intervalls.</li> </ul> <p><b>Änderungen der geplanten Analysen gemäß SAP (V2.0) (16.04.2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme der prozentualen Veränderung zu <i>Baseline</i> der betroffenen BSA, im EASI, <i>Scoring Atopic Dermatitis</i> (SCORAD) Gesamtscore, subjektive Bewertung des Schlafverlustes im SCORAD, PP-NRS; Analyse für steroidfreie Tage.</li> <li>• Hinzunahme der Responderanalyse für den <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> (CDLQI).</li> <li>• Entfernung der Analyse der Veränderung zu <i>Baseline</i> in der subjektiven Erfassung von Juckreiz durch SCORAD.</li> <li>• Entfernung des Endpunkts PK.</li> <li>• Entfernung der explorativen Endpunkte bezüglich der <i>Night Time Itch Scale</i> zu Häufigkeit, Häufigkeit der Pruritus NRS und Immunogenitäts-Substudie.</li> <li>• Entfernung des hypothetischen Schätzwerts und der Analyse basierend auf dem hypothetischen Schätzwert.</li> <li>• Entfernung des Ansprechens im CDLQI, <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) und <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> (POEM).</li> <li>• Aktualisierung der Definition der <i>Baseline</i>-Variablen.</li> <li>• Aktualisierung der Definition eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses (<i>Treatment-emergent Adverse Event</i>, TEAE), in Anlehnung an den neuesten <i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i> (CDISC) und Pfizer Standards (CaPS)-Algorithmus.</li> <li>• Aktualisierung der Kriterien für die Aufnahme in das Per Protokoll-Analyse-Set (PPAS).</li> <li>• Aktualisierung der Analysen für Tier-1-Ereignisse.</li> <li>• Aktualisierung der Methode zur Handhabung fehlender Daten bei binären Endpunkten.</li> <li>• Aktualisierung der Definitionen und Zusammenfassungen der Behandlungsexposition in der Studie.</li> <li>• Aktualisierung der Zusammenfassungen von Begleit- / Hintergrundmedikationen und nicht-medikamentösen Behandlungen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der/ die Teilnehmende muss, einschließlich zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, 12 bis &lt; 18 Jahre alt sein.</li> <li>• Klinische Diagnose von chronischer mittelschwerer bis schwerer AD (auch bekannt als atopisches Ekzem) seit mindestens 1 Jahr vor Tag 1 und bestätigte AD bei der <i>Screening-</i> und <i>Baseline-</i>Visite gemäß den Kriterien nach Hanafin und Rajka für AD.</li> <li>• Dokumentierte Anamnese (innerhalb von 6 Monaten vor der <i>Screening-</i>Visite) mit unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung mit einer medikamentösen topischen Therapie für AD für mindestens 4 Wochen oder eine notwendige systemische Therapie zur Kontrolle der Erkrankung. Eine medikamentöse topische Therapie ist definiert als ein topisches Produkt, das einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, der für die Behandlung von AD indiziert ist (unabhängig davon, ob es sich um ein rezeptfreies [<i>Over-the-Counter</i>, OTC] oder verschreibungspflichtiges Produkt handelt).</li> <li>• Mittelschwere bis schwere AD (BSA <math>\geq 10</math> %, IGA <math>\geq 3</math>, EASI <math>\geq 16</math>, PP-NRS <math>\geq 4</math> zu <i>Baseline</i>).</li> <li>• Während der letzten 7 Tage vor Tag 1 darf der/ die Studienteilnehmende zur Behandlung der AD mindestens 2-mal täglich nur eine nicht-medikamentöse topische Therapie (d. h. ein Emollient) ohne andere zur Behandlung von AD indizierte Wirkstoffe oder andere Zusätze, die die AD beeinflussen könnten (z. B. Hyaluronsäure, Harnstoff, Ceramide oder Filaggrin-Abbauprodukte), angewendet haben, wobei das Ansprechen auf die Behandlung zu <i>Baseline</i> unzureichend war. Der/ die Studienteilnehmende muss außerdem bereit und in der Lage sein, eine standardisierte topische Hintergrundtherapie gemäß den Protokollrichtlinien während der gesamten Studiendauer einzuhalten.</li> <li>• Der/ die Studienteilnehmende muss sich bereit erklären, längere Sonnenexposition zu vermeiden und während der Studie keine Solarien, Sonnenlampen oder andere ultraviolette Lichtquellen zu verwenden.</li> <li>• Wenn die Studienteilnehmenden Begleitmedikamente aus einem anderen Grund als AD erhielten, mussten sie ein stabiles Therapieschema einhalten, d. h. sie dürfen innerhalb von 7 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor Tag 1 und während der gesamten Studiendauer kein neues Medikament einnehmen oder die Dosierung ändern.</li> <li>• Körpergewicht <math>\geq 40</math> kg. Der Schwellenwert für das Körpergewicht kann nach der Auswertung der vorläufigen PK-Daten von Jugendlichen in der Studie B7451012 durch das externe Datenüberwachungskomitee (<i>External Data Monitoring Committee</i>, E-DMC) revidiert werden. Die Studienzentren werden über den geänderten Schwellenwert für das Körpergewicht informiert, falls zutreffend.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Verwendung von Verhütungsmitteln für Männer oder Frauen sollte mit den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Studienteilnehmende in klinischen Studien übereinstimmen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für männliche Studienteilnehmer sind keine empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.</li> <li>○ Weibliche Studienteilnehmerinnen sind zur Studienteilnahme berechtigt, wenn sie nicht schwanger sind oder stillen, und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studienteilnehmerinnen, die nicht im gebärfähigen Alter sind.</li> <li>▪ Für Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter (alle weiblichen Studienteilnehmerinnen, unabhängig von dem Status der Menarche, es sei denn, sie sind dauerhaft steril oder nachweislich unfruchtbar) gilt: Bei sexueller Aktivität, muss während des Interventionszeitraums und für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention eine hochwirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung mit einer Versagensrate von &lt; 1 % angewendet werden. Das ärztliche Prüfpersonal sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode in Bezug auf die 1. Dosis der Studienintervention bewerten.</li> <li>▪ Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter mussten bei der <i>Screening</i>-Visite einen negativen hochsensitiven Serum-Schwangerschaftstest aufweisen. Ein Urin-Schwangerschaftstest mit einer Sensitivität von <math>\geq 25</math> mIU/ml wurde vor der 1. Dosis der Studienintervention und bei jeder Visite vor Ort, einschließlich des EOT und der Nachuntersuchungen, durchgeführt, um zu bestätigen, dass die Testperson nicht schwanger geworden ist. Wenn ein Urintest nicht als negativ bestätigt werden kann (z. B. ein mehrdeutiges Ergebnis), ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. In solchen Fällen muss die Studienteilnehmerin von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden, wenn das Ergebnis des Serum-Schwangerschaftstests positiv ist.</li> <li>▪ Das prüfärztliche Personal ist für die Überprüfung der medizinischen Anamnese, der Menstruationsanamnese und der jüngsten sexuellen Aktivität verantwortlich, um das Risiko für den Einschluss von Studienteilnehmerinnen mit einer frühen unerkannten Schwangerschaft zu verringern.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Der/ die Studienteilnehmende muss in der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligungserklärung abzugeben, die die Einhaltung der in der Einwilligungserklärung und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der/ die Studienteilnehmende muss bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, die Labortests und andere Studienverfahren einzuhalten.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere akute oder chronische medizinische oder Laboranomalien, die das Risiko im Zusammenhang mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung der Studienintervention erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen können und nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals den/ die Studienteilnehmende:n für die Studienteilnahme ungeeignet machen würden.</li> <li>• Jegliche psychiatrische Erkrankung, einschließlich kürzlich aufgetretener oder aktiver Suizidgedanken oder suizidales Verhalten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selbstmordgedanken in Verbindung mit konkreter Absicht und einer Methode oder einem Plan im vergangenen Jahr: "Ja" als Antwort auf die Items 4 oder 5 der <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> (C-SSRS)</li> <li>○ Vorgeschichte von suizidalem Verhalten in den letzten 5 Jahren: „Ja“ als Antwort (für Ereignisse, die in den letzten 5 Jahren aufgetreten sind) auf eines der Items zu suizidalem Verhalten des C-SSRS</li> <li>○ Jegliche Anamnese von wiederkehrendem suizidalem Verhalten</li> <li>○ <i>Suicidal Behaviors Questionnaire – Revised</i> (SBQ-R) Gesamtwert von <math>\geq 8</math></li> <li>○ Klinisch signifikante Depression: <i>Patient Health Questionnaire 8-Items</i> (PHQ-8) Gesamtwert von <math>\geq 15</math></li> <li>○ Das Vorhandensein einer signifikanten Beeinträchtigung durch eine psychiatrische Störung und/ oder eine, die in den Einschluss-/ Ausschlusskriterien nicht explizit aufgeführt ist</li> <li>○ Nach der Meinung des ärztlichen Prüfpersonals oder von Pfizer (oder eines/ einer Beauftragten) ist ein Ausschluss erforderlich</li> </ul> </li> <li>• Eine aktuelle oder frühere Krankheitsanamnese von Thrombozytopenie, Koagulopathie oder Thrombozytenfunktionsstörung.</li> <li>• Derzeit aktive Formen anderer entzündlicher Hauterkrankungen, d. h. keine AD, oder Anzeichen von Hauterkrankungen (z. B. Psoriasis, seborrhoische Dermatitis, Lupus) zum Zeitpunkt von Tag 1, die die Bewertung der AD oder das Ansprechen auf die Behandlung beeinträchtigen würden.</li> <li>• Anamnese einer lymphoproliferativen Erkrankung wie Epstein-Barr-Virus (EBV)-bezogene lymphoproliferative Erkrankung, Anamnese eines Lymphoms, einer Leukämie oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine aktuelle lymphatische oder lymphoide Erkrankung hindeuten.</li> <li>• Anamnese einer systemischen Infektion, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine parenterale antimikrobielle Therapie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erforderte oder anderweitig vom ärztlichen Prüfpersonal als klinisch bedeutsam beurteilt wurde, innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine bekannte Helminthen-Infektion.</li> <li>• Aktive chronische oder akute Hautinfektion, die eine Behandlung mit systemischen Antimikrobika innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 erfordert, oder oberflächliche Hautinfektionen innerhalb von einer Woche vor Tag 1.</li> <li>• Bekannte Infektion mit Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B oder Hepatitis C. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für China und Länder, in denen ein Test auf HBV-DNA erforderlich ist: Teilnehmende, die Hepatitis-B-Oberflächenantigen-negativ (HBsAg-), Hepatitis-B-Kernantikörper-positiv (HBcAb+) und Hepatitis-B-Oberflächenantikörper-positiv (HBsAb+) sind, wurden auf HBV-DNA getestet. Studienteilnehmende, die HBV-DNA oberhalb der unteren Bestimmungsgrenze (LLQ) aufweisen, wurden ausgeschlossen. Studienteilnehmende, die HBV-DNA-negativ oder unterhalb der LLQ sind, konnten randomisiert werden.</li> </ul> </li> <li>• Anamnese (1-malige Episode) von disseminiertem Herpes zoster oder disseminiertem Herpes simplex oder ein rezidivierender (mehr als eine Episode) lokalisierter, dermatomaler Herpes zoster.</li> <li>• Vorgeschichte von Alkohol- oder Substanzmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor Tag 1, die nach Meinung des ärztlichen Prüfpersonals eine Studienteilnahme an der Studie ausschließt.</li> <li>• Bekannte Immundefizienz oder ein/ eine Verwandte:r 1. Grades mit einer erblichen Immundefizienz.</li> <li>• Bösartige Erkrankungen oder eine Vorgeschichte von bösartigen Erkrankungen mit Ausnahme von adäquat behandeltem oder exzidiertem nicht-metastasiertem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ.</li> <li>• Hinweise auf eine aktive oder latente oder unzureichend behandelte Infektion mit <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> (Tuberkulose), die durch einen der folgenden Punkte nachgewiesen wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein positiver QFT-G oder ein positiver <i>Mantoux/ Purified Protein Derivative</i> (PPD)/ Tuberkulin-Hauttest, der an oder innerhalb der letzten 12 Wochen vor Tag 1 durchgeführt wurde, ist ein Ausschlusskriterium; ein negativer Test ist für die Teilnahmeberechtigung erforderlich. Der QFT-G ist die bevorzugte Testmethode. Wenn der QFT-G-Test nicht durchgeführt werden konnte oder wenn die Ergebnisse vom Referenzlabor weder als positiv noch als negativ bestimmt werden konnten, konnten die Studienteilnehmenden mit Zustimmung des Klinikers von Pfizer mit dem PPD-Test getestet werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es wurde empfohlen, dass Studienteilnehmende mit einer Vorgeschichte einer Bacille Calmette Guérin (BCG)-Impfung mit dem QFT-G-Test getestet werden, da der Mantoux/ PPD/ Tuberkulin-Hauttest</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgrund der Impfung positiv sein kann. Ein QFT-G- oder PPD-Hauttest ist nicht erforderlich, wenn der/ die Studienteilnehmende zuvor einen dokumentierten adäquaten Therapieverlauf für eine latente oder aktive Tuberkulose-Infektion erhalten hatte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ein negativer QFT-G- oder PPD-Hauttest ist erforderlich, es sei denn, der/ die Studienteilnehmende hatte zuvor eine dokumentierte adäquate Therapie für eine latente (9 Monate Isoniazid an einem Ort, an dem die Raten der primären multiresistenten Tuberkulose &lt; 5 % sind oder ein akzeptables alternatives Regime) oder aktive (akzeptables multiresistentes Regime) Tuberkulose-Infektion erhalten. Wenn die aktuellen Inzidenzraten von multiresistenten Tuberkulose-Infektionen in der Region nicht verfügbar sind, sollte ein adäquates Behandlungsschema als das vom Gesundheitsministerium oder Expertengremium in der Region empfohlene Schema definiert werden.</li> <li>○ Röntgenaufnahme des Brustkorbs (oder Computertomographie des Brustkorbs oder MRT) zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> mit Veränderungen, die auf eine aktive Tuberkulose-Infektion hinweisen, die von einem qualifizierten Radiologen festgestellt wurde. Eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs oder eine andere geeignete Bildgebung wurde für Jugendliche gemäß den lokalen Standards/ Richtlinien empfohlen, sofern sie nicht innerhalb von 12 Wochen vor dem 1. Studientag durchgeführt und dokumentiert wurde.</li> <li>○ Anamnese einer unbehandelten oder unzureichend behandelten latenten oder aktiven Tuberkulose-Infektion</li> <li>○ Derzeitige Behandlung einer aktiven Tuberkulose-Infektion</li> <li>• Behandlung mit verbotener(n) Begleitmedikation(en) oder eine verbotene Begleitmedikation innerhalb des angegebenen Zeitrahmens vor der 1. Dosis der Studienmedikation.</li> <li>• Einnahme von Antikoagulanzen oder Medikamenten, die bekanntermaßen eine Thrombozytopenie verursachen (es sei denn, es wurde als sicher erachtet, diese abzusetzen und für die Dauer der Studie auszuschleichen).</li> <li>• Geimpft oder exponiert gegenüber einem Lebendimpfstoff oder abgeschwächten Impfstoff innerhalb der 6 Wochen vor der 1. Dosis der Studienintervention, oder es wurde erwartet, dass der/ die Studienteilnehmende während der Behandlung oder während der 6 Wochen nach Absetzen der Studienintervention geimpft wurde oder im Haushalt Exposition gegenüber diesen Impfstoffen hatte.</li> <li>• Studienteilnehmende ohne dokumentierten Nachweis, dass sie mindestens 1 Dosis des Varizellen-Impfstoffs in Ländern erhalten haben, in denen der Impfstoff zugelassen und Versorgungsstandard ist,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Studienteilnehmende, die keinen Nachweis einer früheren Exposition gegenüber dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) auf der Grundlage eines serologischen Tests (d. h. VZV-Immunglobulin-G-Antikörper [VZV IgG Ab]) beim <i>Screening</i> haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmende, die zuvor eine Behandlung mit einem Janus kinase (JAK)-Inhibitor erhalten haben.</li> <li>• Erhalt einer der folgenden Behandlungen in den unten angegebenen Zeiträumen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Innerhalb von einem Jahr vor der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorherige Behandlung mit nicht B-Zell-spezifischen lymphozytendepletierenden Mitteln/ Therapien (z. B. Alemtuzumab [CAMPATH], alkylierende Mittel [z. B. Cyclophosphamid oder Chlorambucil], totale lymphoide Bestrahlung usw.). Studienteilnehmende, die Rituximab oder andere selektive B-Lymphozytendepletierende Wirkstoffe (einschließlich experimenteller Wirkstoffe) erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt, wenn sie seit mindestens einem Jahr vor Studienbeginn keine solche Therapie erhalten haben und normale <i>Cluster of Differentiation</i> (CD) 19/ 20+ Zählungen durch Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (<i>Flourescence Activated Cell Sorting</i>, FACS) Analyse aufweisen.</li> </ul> </li> <li>○ Innerhalb von 12 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Andere Biologika: innerhalb von 12 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention oder 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist.</li> </ul> </li> <li>○ Innerhalb von 4 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verwendung von oralen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin A [CsA], Azathioprin, Methotrexat, systemische Kortikosteroide, Mycophenolat-Mofetil, Interferon gamma [IFN-gamma]) innerhalb von 4 Wochen nach der 1. Dosis der Studienintervention oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist. Kortikosteroid-Inhalatoren, intranasale Sprays und Ophthalmische Kortikosteroide sind für Studienteilnehmende, die eine stabile Dosis erhalten, zulässig.</li> <li>▪ Verwendung von CYP2C9- und CYP2C19-Induktoren innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Induktors plus 28 Tage nach der 1. Dosis der Studienintervention. Zum Beispiel beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit von Carbamazepin nach wiederholter Verabreichung 15 Stunden. Die Ausschleichphase berechnet sich aus der Summe von</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5 Halbwertszeiten (ca. 3 Tage) und zusätzlichen 28 Tagen für insgesamt 31 Tage vor der 1. Dosis der Studienintervention.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schmalband Phototherapie-UVB (<i>Narrowband Ultraviolet B Light</i>, NB-UVB) oder Breitband-Phototherapie.</li> <li>▪ Regelmäßige Nutzung (mehr als 2 Visiten pro Woche) einer Bräunungskabine/ eines Solariums;</li> <li>▪ Pflanzliche Arzneimittel mit unbekanntem Eigenschaften oder bekannten positiven Wirkungen bei AD.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Innerhalb der 1. Woche nach der 1. Dosis der Studienintervention: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medikamentöse topische Therapie, die die AD beeinflussen könnte (z. B. Kortikosteroide, Calcineurin-Inhibitoren, Teer, antibiotische Cremes, topische Antihistaminika). Eine nicht medikamentöse topische Therapie (d. h. Emollientien) ist zulässig.</li> <li>▪ Verwendung von CYP2C9- und CYP2C19-Inhibitoren innerhalb der 1. Woche vor der 1. Dosis der Studienintervention oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) des Inhibitors, je nachdem, was länger ist.</li> <li>▪ Anti-Thrombozyten-Medikamente.</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparat(en) innerhalb von 8 Wochen oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt), je nachdem, was länger ist, vor Studienbeginn und/ oder während der Studienteilnahme. Jede prüfungsrelevante oder experimentelle Therapie, die für AD, Psoriasis, psoriatische Arthritis oder rheumatoide Arthritis im vorangegangenen Jahr eingenommen oder durchgeführt wurde, sollte mit dem/der Kliniker:in von Pfizer (oder einem/ einer Beauftragten) besprochen werden. Die Studienteilnehmenden dürfen zu keinem Zeitpunkt während ihrer Teilnahme an dieser Studie an Studien mit anderen prüfungsrelevanten oder experimentellen Therapien oder Verfahren teilnehmen.</li> <li>• Jede der folgenden Anomalien in den klinischen Labortests vor dem <i>Screening</i>, wie vom studienspezifischen Labor beurteilt und durch eine 1-malige Wiederholung bestätigt, falls dies als notwendig erachtet wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl von <math>&lt; 1,2 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 1200/mm^3</math>);</li> <li>○ Hämoglobin <math>&lt; 10,0</math> g/dl oder Hämatokrit <math>&lt; 30</math> %;</li> <li>○ Thrombozytenzahl von <math>&lt; 150 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 150.000/mm^3</math>);</li> <li>○ Absolute Lymphozytenzahl von <math>&lt; 0,50 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 500/mm^3</math>);</li> <li>○ Nur für die am europäischen freiwilligen Harmonisierungsverfahren (European Voluntary Harmonisation Procedure, VHP) teilnehmenden Mitgliedsstaaten gelten die folgenden absoluten Lymphozytenzahl-Grenzwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>&lt; 0,95 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 950/mm^3</math>)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geschätzte Kreatinin-Clearance &lt; 40 ml/min basierend auf der altersgerechten Berechnung oder Serumkreatinin &gt; 1,5-mal die obere Grenze der Norm (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN);</li> <li>▪ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) Werte &gt; 2-mal den ULN;</li> <li>▪ Gesamtbilirubin <math>\geq</math> 1,5-mal den ULN;</li> </ul> <p>Studienteilnehmende mit einer Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms konnten ein direktes Bilirubin messen lassen und wären für diese Studie geeignet, sofern das direkte Bilirubin den <math>\leq</math> ULN erreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein 12-Kanal-<i>Screening</i>-Elektrokardiogramm (EKG), das klinisch bedeutsame Anomalien zeigt, die eine Behandlung erfordern (z. B. akuter Herzinfarkt, schwere Tachy- oder Bradyarrhythmien) oder die auf eine schwerwiegende zugrunde liegende Herzerkrankung hinweisen (z. B. Kardiomyopathie, schwere angeborene Herzerkrankung, niedrige Voltzahl in allen Ableitungen, Wolff-Parkinson-White-Syndrom) oder Kriterien, die mit Anomalien des Q-Wellen-Intervalls (QT)/ Fridericia-korrigierten Q-Wellen-Intervalls (QTcF) verbunden sind, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine deutliche Verlängerung des QTcF-Intervalls (&gt; 450 Millisekunden [ms]) auf dem <i>Screening</i>-EKG;</li> <li>○ Eine Vorgeschichte mit zusätzlichen Risikofaktoren für Torsade de Pointes (TdP) (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, familiäre Vorbelastung mit Long-QT-Syndrom);</li> <li>○ Verwendung von Begleitmedikamenten, die das QT/ QTcF-Intervall verlängern.</li> </ul> </li> <li>• Nach Meinung des prüfenden Personals oder des Sponsors jede unkontrollierte klinisch signifikante Laboranomalie, die die Interpretation der Studiendaten oder die Teilnahme des/ der Studienteilnehmenden an der Studie beeinträchtigen würde.</li> <li>• Signifikantes Trauma oder größere Operation innerhalb des 1. Monats vor der 1. Dosis der Studienintervention.</li> <li>• Mitarbeitende des Prüfzentrums, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind, und deren Familienangehörige, Mitarbeitende des Prüfzentrums, die anderweitig vom prüfenden Personal beaufsichtigt werden, oder Studienteilnehmende, die Mitarbeitende von Pfizer sind, einschließlich deren Familienangehörige, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<u>Weltweit 99 Studienzentren</u> 32 Zentren in den USA, 8 Zentren in Mexiko, 10 Zentren in China, 7 Zentren in Japan, 3 Zentren in Taiwan, 4 Zentren in Australien, 13 Zentren in Polen, 6 Zentren in Spanien, 6 Zentren in Ungarn, 4 Zentren in Deutschland, 3 Zentren in der Tschechischen Republik, 2 Zentren in Lettland, 1 Zentrum in Italien

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Abrocitinib (PF-04965842)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 mg Abrocitinib (1 Tablette), Placebo (1 Tablette), oral, 1-mal täglich über 12 Wochen</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg Abrocitinib (2 Tabletten), oral, 1-mal täglich über 12 Wochen</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (2 Tabletten), oral, 1-mal täglich über 12 Wochen</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Dosismodifikation der Studienintervention war nicht erlaubt.</li> <li>• Ein möglicher Ausschluss aus der Studie wurde mit dem/ der Sponsor:in besprochen, wenn Studienteilnehmende die Studienintervention für mehr als 4 aufeinanderfolgende Tage oder für insgesamt mehr als 7 Tage zwischen den Studienbehandlungen unterbrechen. Dies wurde als Medikationsfehler betrachtet.</li> </ul> <p><u>Hintergrundtherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht medikamentöse topische Therapie: Emollientien (z. B. Hyaluronsäure, Urea, Ceramide oder Filaggrin Abbauprodukte), 2-mal täglich.</li> <li>• Medikamentöse topische Therapie: Leichte bis mittelstark wirksame topische Glukokortikoide (TCS) oder topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI), 1-mal täglich.</li> </ul>
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><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen basierend auf dem IGA <i>Score</i> von 0 (normale Haut) oder 1 (fast normale Haut) auf einer 5-Punkte-Skala und der Reduktion von <math>\geq 2</math> Punkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12.</li> <li>• Ansprechen basierend auf dem Eczema Area and Severity Index von <math>\geq 75</math> % (EASI-75) Verbesserung gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <p><u>Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten im <i>Peak Pruritus NRS</i> zu Woche 2, 4 und 12 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung des Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD)-<i>Scores</i> gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert zu Woche 12.</li> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten im PP-NRS zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten außer zu Woche 2, 4 und 12 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten im PP-NRS an Tag 15 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Ansprechen basierend auf dem EASI-75 zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten außer zu Woche 12.</li> <li>• Ansprechen basierend auf dem IGA von 0 (normale Haut) oder 1 (fast normale Haut) und einer Reduktion von 2 Punkte zu allen geplanten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beobachtungszeitpunkten außer zu Woche 12 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 90\%</math> und <math>100\%</math> des EASI Gesamtscores (EASI-50, EASI-90 und EASI-100) zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten.</li> <li>• Prozentuale Veränderung der betroffenen BSA zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmenden mit betroffener BSA <math>&lt; 5\%</math> in Woche 12.</li> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 50\%</math> und <math>\geq 75\%</math> des SCORAD50 und SCORAD75 zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung im SCORAD in Bezug auf die subjektiven Bewertungen von Juckreiz und Schlafverlust zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> </ul> <p><u>PRO-Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung im CDLQI zu Woche 12 und zu allen anderen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung in der HADS zu Woche 12 und zu allen anderen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung beim POEM zu Woche 12 und zu allen anderen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung im DFI-Fragebogen zu Woche 12 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung des Patient Global Assessment (PtGA) zu Woche 12 und zu allen anderen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung der <i>EuroQol Quality of Life 5 Dimension Youth Scale</i> (EQ-5D-Y) zu Woche 12 und zu allen anderen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung der <i>Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i> (Peds FACIT-F) zu Woche 12 und zu allen anderen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> </ul> <p><u>Immunogenitäts-Substudie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlerer Anstieg der IgG-Konzentrationen gegen Tetanus-Toxoid (4 Wochen nach der Impfung) gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tetanus-Toxoid</li> <li>○ Diphtherie-Toxoid</li> <li>○ Pertussis-Toxoid (Keuchhusten)</li> <li>○ Pertactin (PRN)</li> <li>○ Filamentöses Hämagglutinin (FHA)</li> <li>○ Fimbriae Typ 2 und 3 (FIM)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Weitere Zielkriterien</b></p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von TEAE.</li> <li>• Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), die zum Therapieabbruch führen.</li> <li>• Inzidenz von klinischen Auffälligkeiten und Veränderung der klinischen Laborwerte, EKG-Messungen und Vitalparameter gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> </ul> <p><u>PK</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmakonzentrationen von Abrocitinib bei jugendlichen Studienteilnehmenden ab einem Alter von 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD.</li> </ul> <p><b>Tertiäre/Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten in der <i>Night Time Itch Scale</i> für Schweregrad und Häufigkeit, zu Woche 2, 4, 8 und 12 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Zeit bis zur Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten in der <i>Night Time Itch Scale</i> für Schweregrad und Häufigkeit an Tag 15 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Veränderung in der NRS zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmenden mit einem Wert von 0 in der NRS zu allen geplanten Beobachtungszeitpunkten.</li> <li>• Für Tetanus- und Diphtherietoxoide wurde der Anteil der Studienteilnehmenden, die eine zufriedenstellende Antikörperreaktion auf den Impfstoff erzielen, definiert durch einen <math>\geq 2</math>-fachen Anstieg der Antitoxoid-IgG-Konzentration gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert (vor der Impfung) bei Patient:innen mit einer Antikörperkonzentration von <math>\geq 0,1</math> IU/ml vor der Impfung oder einer Konzentration von <math>\geq 0,2</math> IU/ml bei Studienteilnehmenden mit einer Konzentration von <math>&lt; 0,1</math> IU/ml vor der Impfung, gemessen 4 Wochen nach der Impfung.</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmenden, die für Tetanus- und Diphtherietoxoide eine Konzentration von <math>\geq 0,1</math> IU/ml für Anti-Tetanus-IgG und Anti-Diphtherie-IgG erreichen.</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmenden, die für jedes der Pertussis-Antigene einen <math>\geq 2</math>-fachen Anstieg von IgG gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert (Woche 8, vor der Impfung) haben, gemessen 4 Wochen nach der Impfung.</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmenden, die einen <math>\geq 4</math>-fachen Anstieg von IgG gegen spezifische Impfstoffantigene gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert aufweisen, gemessen 4 Wochen nach der Impfung.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde mit einer adäquaten Power geplant, um definierte Effektgrößen für die entsprechenden Endpunkte zu detektieren. Die Fallzahlplanung basiert auf einer 1:1:1 Randomisierung mit jeweils 75 Studienteilnehmenden pro Arm und einer Gesamtstichprobe von 225 Studienteilnehmenden.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Stichprobenzahl verleiht dem statistischen Test (Cochran-Mantel-Haenszel, CMH) eine Power von mindestens 80 %, um einen Unterschied von mindestens 20 % in der IGA-Ansprechrage zwischen einer der beiden Dosierungen von Abrocitinib und Placebo nachzuweisen, unter der Annahme, dass die Ansprechrage mit Placebo 12 % zu Woche 12 betrug.</li> <li>• Die Stichprobenzahl verleiht dem statistischen Test (CMH) eine Power von mindestens 96 %, um einen Unterschied von mindestens 30 % in der EASI-75-Ansprechrage zwischen einer der beiden Dosierungen von Abrocitinib und Placebo nachzuweisen, unter der Annahme, dass die Ansprechrage mit Placebo 23 % zu Woche 12 betrug.</li> <li>• Für eine gegebene Dosis (Abrocitinib 200 mg 1-mal täglich oder 100 mg 1-mal täglich) mussten beide primären Endpunkte statistische Signifikanz (<math>\alpha = 0,05</math>, zweiseitig) erreichen, um das primäre Ziel zu erreichen.</li> <li>• Der <math>\alpha</math>-Fehler wurde für das Testen der primären und wichtigen sekundären Endpunkte auf 5 % (zweiseitig) kontrolliert, wobei eine <i>Closed-Testing Method</i> auf Grundlage eines sequentiellen, iterativen Ansatzes vom Typ Bonferroni verwendet wurde.</li> </ul>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen</b> Es ist keine Zwischenanalyse geplant.</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es liegen keine statistischen Kriterien zum Abbruch der Studie vor.</li> <li>• Der/ die Sponsor:in konnte zu jeder Zeit die Studie aus klinischen und administrativen Gründen bzw. die Beteiligung von ärztlichem Prüfpersonal oder Studienzentren aufgrund niedriger Rekrutierungsraten oder fehlender Compliance beenden.</li> <li>• Die Gabe der Studienintervention konnte u. a. aus den folgenden Gründen abgebrochen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Deutliche Verlängerung des QTcF-Intervalls auf &gt; 500 ms oder eine Veränderung von &gt; 60 ms des <i>Screening</i>-EKG.</li> <li>○ Schwere Infektion.</li> <li>○ Jedes Blutungsereignis, das nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals (oder, falls erforderlich/gewünscht, nach Rücksprache mit dem/ der Sponsor:in) mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl in Verbindung gebracht werden kann.</li> <li>○ UE, das nach dem Urteil des ärztlichen Prüfpersonals einen Studienabbruch erfordert (oder, falls erforderlich/ gewünscht, nach Rücksprache mit dem/der Sponsor:in).</li> <li>○ Hinweis: Jeder anfängliche Laborwert, der darunter liegt, muss innerhalb von 48 Stunden erneut getestet werden.</li> <li>○ Thrombozytenzahlen von &lt; 50.000/mm<sup>3</sup> bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen. Wenn der/ die Studienteilnehmende eine Thrombozytenzahl von &lt; 25.000/mm<sup>3</sup> hatte, sollte die Studienbehandlung vorübergehend ausgesetzt werden, bis der Bestätigungstest erneut durchgeführt wurde.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neutrophilenzahlen von &lt; 500/mm<sup>3</sup> bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>○ Lymphozytenzahlen von &lt; 500/mm<sup>3</sup> bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>○ Hämoglobinwerte &lt; 8,0 g/dl und/ oder eine Abnahme von &gt; 30 % bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert.</li> <li>○ Einer der folgenden Gründe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AST- oder ALT-Werte &gt; 3-fach der ULN mit mindestens einem Gesamtbilirubinwert &gt; 2-fach der ULN bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>▪ AST- oder ALT-Werte &gt; 3-fach der ULN mit einem abnormalen <i>International Normalized Ratio</i> (INR) bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>▪ AST- oder ALT-Werte &gt; 3-fach der ULN mit Symptomen, die auf eine Leberschädigung hindeuten bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> <li>▪ AST- oder ALT-Werte &gt; 5-fach der ULN unabhängig vom Gesamtbilirubin oder begleitenden Symptomen bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen.</li> </ul> </li> <li>○ Anstiege des Serumkreatinins bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen, die &gt; 50 % über dem Durchschnitt der <i>Screening</i>- und <i>Baseline</i>-Werte liegen UND ein absoluter Anstieg des Serumkreatinins um <math>\geq 0,5</math> mg/dl bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen. Sollte ein/ eine Studienteilnehmende:r zum Zeitpunkt des Studienabschlusses oder -abbruchs Erhöhungen des Serumkreatinins aufweisen, die <math>\geq 33</math> % über dem Durchschnitt der <i>Screening</i>- und <i>Baseline</i>-Werte liegen, wurde er/ sie alle 1 bis 2 Wochen erneut getestet, bis sich die Erhöhung des Serumkreatinins vollständig auf weniger als 10 % des Durchschnitts der <i>Screening</i>- und <i>Baseline</i>-Werte zurückgebildet oder stabilisiert hatte.</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte mittels einer <i>Interactive Response Technology</i> (IRT) anhand eines computergenerierten Randomisierungsplans.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis</b> 1:1:1 (Abrotcitinib 200 mg vs. Abrotcitinib 100 mg vs. Placebo)</p> <p><b>Stratifizierung</b> Schweregrad der AD zu <i>Baseline</i> (mittelschwer [IGA = 3] vs. schwer [IGA = 4])</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IRT nach der Zuteilung einer individuellen Patientenummer.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	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?	Zuteilung mit Hilfe der IRT gemäß computergenerierter Randomisierungsliste.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet In der Immunogenitäts-Substudie ist die Tdap-Verabreichung nicht verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, erfolgte in jeder Studiengruppe die tägliche Gabe von zwei Tabletten (Abrocitinib 100 mg und/ oder Placebo).
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Primäre Zielkriterien</b> <u>IGA-Ansprechen und EASI-75-Ansprechen zu Woche 12</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>Auswertung mittels stratifizierter CMH-Methode und Normalapproximation.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert.</li> <li>• Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <p><u>Peak Pruritus NRS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens täglich von Tag 2 bis 15 und zu Woche 2, 4, 8 und 12: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen PP-NRS <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter CMH-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> </li> <li>• Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten in der PP-NRS gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen PP-NRS <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Bestimmung des Medians und der Quartile inklusive 95 %-KI sowie der Wahrscheinlichkeit zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten ereignisfrei zu sein (Kaplan-Meier-Methode und Schätzung des 95 %-KI).</li> <li>○ Auswertung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mittels des p-Wertes anhand des stratifizierten Log-Rank Tests (stratifiziert nach dem Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i>).</li> <li>○ Wenn kein Ereignis aufgetreten ist, wurden die Zeit bis zum Ereignis rechtszensiert zum letzten Beobachtungszeitpunkt.</li> </ul> </li> <li>• Kontinuierliche Analyse des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>, MMRM) mit den Variablen Behandlung, Zeit, Behandlung*Zeit und Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> als Kovariate mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Angabe der Veränderungen zu <i>Baseline</i> anhand der im MMRM-Modell geschätzten <i>Least Squares (LS)-Means</i> und Differenzen der <i>LS-Means</i> zwischen den Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden p-Werte und 95 %-KI zu jeder Visite.</li> <li>○ Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> <p><u>PSAAD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontinuierliche Analyse des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung anhand der MMRM-Analyse mit den Variablen <i>Behandlung</i>, <i>Zeit</i>, <i>Behandlung*Zeit</i> und Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> als Kovariate mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.</li> <li>○ Angabe der Veränderungen zu <i>Baseline</i> anhand der im MMRM-Modell geschätzten <i>LS-Means</i> und Differenzen der <i>LS-Means</i> zwischen den Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden p-Werte und 95 %-KI zu jeder Visite.</li> <li>○ Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>BSA &lt; 5 %-Ansprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens zu Woche 2, 4, 8 und 12: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen PP-NRS <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter CMH-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> </li> <li>• Kontinuierliche Analyse des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung anhand der MMRM-Analyse mit den Variablen <i>Behandlung</i>, <i>Zeit</i>, <i>Behandlung*Zeit</i> und Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> als Kovariate mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.</li> <li>○ Angabe der Veränderungen zu <i>Baseline</i> anhand der im MMRM-Modell geschätzten <i>LS-Means</i> und Differenzen der <i>LS-Means</i> zwischen den Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden p-Werte und 95 %-KI zu jeder Visite.</li> <li>○ Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>EASI-75-Ansprechen und IGA-Ansprechen zu Woche 2, 4 und 8 sowie EASI-50-Ansprechen, EASI-90-Ansprechen, EASI-100-Ansprechen, SCORAD50, SCORAD75 zu Woche 2, 4, 8 und 12</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen PP-NRS <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter CMH-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>EASI-Ansprechen, SCORAD Gesamtbewertung, subjektive SCORAD Bewertung des Schlafverlusts (VAS), Veränderungen auf den Angst- und Depressionsskalen von HADS, POEM, DFI und EQ-5D-Y (VAS-Score und Indexwert) zu Woche 2, 4, 8 und 12</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontinuierliche Analyse des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung anhand der MMRM-Analyse mit den Variablen Behandlung, Zeit, Behandlung*Zeit und Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> als Kovariate mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.</li> <li>○ Angabe der Veränderungen zu <i>Baseline</i> anhand der im MMRM-Modell geschätzten <i>LS-Means</i> und Differenzen der <i>LS-Means</i> zwischen den Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden p-Werte und 95 %-KI zu jeder Visite.</li> <li>○ Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>CDLQI-Score und PtGA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens basierend auf dem Erreichen einer Verbesserung von <math>\geq 2,5</math> Punkten im CDLQI-Score zu Woche 2, 4, 8 und 12 bzw. des Ansprechens basierend auf dem PtGA von normale haut (0) oder fast normale Haut (1) (auf einer 5-Punkte-Skala) zu Woche 2, 4, 8 und 12 und einer Reduktion von <math>\geq 2</math> Punkten zu allen vorgesehenen Beobachtungszeitpunkten gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen CDLQI <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 2,5</math> bzw. einen PtGA <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 2</math> haben, um in die Analyse des CDLQI bzw. PtGA aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter CMH-Methode und Normalapproximation.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> <li>• Kontinuierliche Analyse des Ansprechens: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung anhand der MMRM-Analyse mit den Variablen Behandlung, Zeit, Behandlung*Zeit und Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> als Kovariate mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.</li> <li>○ Angabe der Veränderungen zu <i>Baseline</i> anhand der im MMRM-Modell geschätzten <i>LS-Means</i> und Differenzen der <i>LS-Means</i> zwischen den Behandlungsgruppen sowie die korrespondierenden p-Werte und 95 %-KI zu jeder Visite.</li> <li>○ Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Peds FACIT-F und kortikosteroid-freie Tage zu Woche 12</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>• Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>• Auswertung mittels ANCOVA.</li> <li>• Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> <p><b>Weitere Zielkriterien</b></p> <p><u>Anstieg der Konzentrationen von IgG gegen Tetanus-Toxoid, Diphtherie-Toxoid, Pertussis-Toxoid, PRN, FHA und FIM 4 Wochen nach der Impfung gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse auf Basis des Analyse-Sets der Immunogenitäts-Substudie.</li> <li>• Auswertung anhand des KI mittels der Student's t-Verteilung für den <i>Geometric Mean Fold Rise</i> (GMFR).</li> <li>• Angabe von Anzahl, Median, 1. und 3. Quartil, Minimum, Maximum des Anstiegs der Immunantwort sowie des GMFR mit dem korrespondierenden 95 %-KI für jeden Behandlungsarm.</li> <li>• Auswertung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mittels GMFR-Verhältnis und korrespondierenden 95 %-KI.</li> <li>• Keine Imputation von fehlenden Werten.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <p><u>Night Time Itch Scale for Severity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Binäre Analyse des Ansprechens basierend auf einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten auf der zu Woche 2, 4, 8 und 12 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Studienteilnehmenden mussten einen <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> auf der <i>Night Time Itch Scale for Severity</i> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Auswertung mittels stratifizierter CMH-Methode und Normalapproximation.</li> <li>○ Angabe von Anzahl der analysierten Patient:innen, Anzahl und Anteil der Patient:innen mit Ansprechen inklusive 95 %-KI und Punktschätzer des Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert zu jedem spezifiziertem Beobachtungszeitpunkt.</li> <li>○ Imputation von fehlenden Werten als <i>Non-Responder</i>.</li> <li>● Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten auf der <i>Night Time Itch Scale for Severity</i> gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population.</li> <li>○ Die Studienteilnehmer:innne mussten einen <i>Baseline</i>-Wert von <math>\geq 4</math> auf der <i>Night Time Itch Scale for Severity</i> haben, um in die Analyse aufgenommen zu werden.</li> <li>○ Bestimmung des Medians und der Quartile inklusive 95 %-KI sowie der Wahrscheinlichkeit zu spezifischen Beobachtungszeitpunkten ereignisfrei zu sein (Kaplan-Meier-Methode und Schätzung des 95 %-KI)</li> <li>○ Auswertung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mittels des p-Wertes anhand des stratifizierten Log-Rank Tests (stratifiziert nach dem Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i>).</li> <li>○ Wenn kein Ereignis aufgetreten ist, wurden die Zeit bis zum Ereignis rechtszensiert zum letzten Beobachtungszeitpunkt.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Studienpopulationen</b></p> <p><u>FAS-Population (<i>Full-Analysis-Set</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diese Population umfasst alle Studienteilnehmenden, die der Studienintervention randomisiert zugeteilt wurden und mindestens eine Studiendosis erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der randomisierten Behandlungszuteilung.</li> </ul> <p><u>PPAS-Population (<i>Per Protocol-Analysis-Set</i>)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diese Population umfasst eine Subgruppe des FAS, die keine wesentlichen Protokolländerungen aufwiesen. Die von der PPAS ausgeschlossenen Studienteilnehmenden wurden vor der Entblindung der Studie bestimmt und dokumentiert. Die PPAS-Population umfasste Studienteilnehmende, die: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschlusskriterium 1 erfüllten: 12 bis &lt; 18 Jahre alt, einschließlich zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> <li>○ valide und nicht fehlende <i>Baseline</i>-Werte für IGA und EASI hatten.</li> <li>○ Einschlusskriterium 2 erfüllten: dokumentierte vorherige qualifizierte Behandlung für AD.</li> <li>○ nicht dauerhaft die zugewiesene orale Studienbehandlung vor Woche 12 abgebrochen haben.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ beobachtete Werte im IGA und EASI zu Woche 12 hatten,</li> <li>○ keine gemäß dem Protokoll verbotene Therapie für die Primärdiagnose (TCS oder systemische Medikamente oder Phototherapie) einnahmen.</li> <li>○ keine gemäß dem Protokoll verbotene Begleitmedikation (CYP2C19/CYP2C9-Inhibitor und/ oder Induktor-Medikamente) einnahmen.</li> <li>○ eine Gesamt-Einhaltung von <math>\geq 80\%</math> aber <math>\leq 120\%</math> der randomisierten oralen Behandlung zu Woche 12 hatten,</li> <li>○ sich an <math>\geq 80\%</math> der Behandlungstage an die standardisierten Richtlinien für die topische Hintergrundtherapie hielten und mindestens eine medikamentöse topische Hintergrundtherapie während des Behandlungszeitraums anwendeten.</li> <li>○ keine größeren Protokollabweichungen aufwiesen, die vermutlich einen wesentlichen Einfluss auf die klinischen Beobachtungen oder die vom klinischen Team ermittelten Reaktionen des/ der Patienten/ Patientin hatten.</li> </ul> <p><u>Safety-Population (Safety-Analysis-Set)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Population umfasst alle Studienteilnehmenden, die der Studienintervention randomisiert zugeteilt wurden und mindestens eine Studiendosis erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie.</li> </ul> <p><u>Analyseset der Immunogenitäts-Substudie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diese Population umfasst alle teilnahmeberechtigten Studienteilnehmenden. Die Studienteilnehmenden der Substudie blieben in ihren Behandlungsgruppen, wie sie zuvor in der Hauptstudie randomisiert wurden.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p><u>Analysen für IGA und EASI-75</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter in Jahren (<math>\leq</math> Medianes Alter im FAS vs. <math>&gt;</math> Medianes Alter im FAS)</li> <li>• Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</li> <li>• Ethnie (weiß vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)</li> <li>• Gewicht in kg (<math>\leq</math> Medianes Gewicht im FAS vs. <math>&gt;</math> Medianes Gewicht im FAS)</li> <li>• Region der Studieneinschreibung: (USA/ Kanada/ Australien vs. Europa vs. Asien vs. Lateinamerika)</li> <li>• Dauer der AD in Jahren (<math>\leq</math> Mediane Dauer im FAS vs. <math>&gt;</math> Mediane Dauer im FAS)</li> <li>• Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> nach IGA (mittelschwer vs. schwer)</li> <li>• EASI-Score zu <i>Baseline</i> (16-25 vs. <math>&gt;</math> 25)</li> <li>• Betroffene BSA zu <i>Baseline</i> (10-30 % vs. <math>&gt;</math> 30-50 % vs. <math>&gt;</math> 50 %)</li> <li>• Vorbehandlung mit Immunsuppressivum für AD (Ja vs. Nein)</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p><u>IGA und EASI-75</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse des Ansprechens auf Basis der PPAS-Population unter Verwendung der gleichen Methodik wie bei der Hauptanalyse.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse des Ansprechens auf Basis der FAS-Population unter Verwendung der sogenannten Tipping Point Analyse zu Woche 2, 4, 8 und 12. Die Imputation von fehlenden Werten erfolgte durch multiple Imputation.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Gesamt</u> a) n = 287 b) n = 285 c) n = 276 Substudie: n = 90 <u>Nach Behandlungsgruppe</u> <u>Abrocitinib 200 mg</u> a) n = 96 b) n = 94 c) n = 93 Substudie: n = 6 <u>Abrocitinib 100 mg</u> a) n = 95 b) n = 95 c) n = 89 Substudie: n = 9 <u>Placebo</u> a) n = 96 b) n = 96 c) n = 94 Substudie: n = 10
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Abrocitinib 200 mg (n = 96)</b> <i>Keine Studienbehandlung erhalten (n = 2)</i> <i>Abbruch der Behandlung (n = 3)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 2)</li> <li>• Lost to Follow-up (n = 0)</li> <li>• Protokollabweichung: (n = 1)</li> <li>• Widerruf der Einwilligungserklärung durch einen Elternteil/ Erziehungsberechtigten (n = 0)</li> <li>• andere Gründe (n = 0)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Abrocitinib 100 mg (n = 95)</b></p> <p><u>Abbruch der Behandlung (n = 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 1)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> (n = 1)</li> <li>• Protokollabweichung: (n = 0)</li> <li>• Widerruf der Einwilligungserklärung durch einen Elternteil/ Erziehungsberechtigten (n = 1)</li> <li>• andere Gründe (n = 0)</li> </ul> <p><b>Placebo (n = 96)</b></p> <p><u>Abbruch der Behandlung (n = 6)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 2)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> (n = 2)</li> <li>• Protokollabweichung: (n = 0)</li> <li>• Widerruf der Einwilligungserklärung durch einen Elternteil/ Erziehungsberechtigten (n = 1)</li> <li>• andere Gründe (n = 1)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn: 18.02. 2019 (1. Visite des/ der 1. Studienteilnehmenden)</li> <li>• Studienende: 08.04.2020 (letzte Nachbeobachtung des/ der letzten Patient:in)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010

AD: Atopische Dermatitis; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: *Analysis of Covariance*; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSA: Körperoberfläche (*Body Surface Area*); BCG: *Bacille Calmette Guérin*; CaPS: CDISC und Pfizer Standards; CD: *Cluster of Differentiation*; CDISC: *Clinical Data Interchange Standards Consortium*; CDLQI: *Children's Dermatology Life Quality Index*; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CsA: Cyclosporin A; C-SSRS: *Columbia Suicide Severity Rating Scale*; CYP: Cytochrome P450; DFI: Fragebogen zur Auswirkung von Dermatitis auf die Familie (*Dermatitis Family Impact*); dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*); EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EBV: Epstein Barr Virus; E-DMC: Externes Datenüberwachungskomitee (*External Data Monitoring Committee*); EKG: Elektrokardiogramm; EOT: Behandlungsende (*End of Treatment*); EQ-5D-Y: *EuroQol Quality of Life 5-Dimension Youth Scale*; ET: Vorzeitiger Studienabbruch (*Early Termination*); FACS: Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung (*Flourescence Activated Cell Sorting*); FAS: *Full-Analysis-Set*; FHA: Filamentöses Hämagglutinin; FIM: Fimbriae Typ 2 und 3; GMFR: *Geometric Mean Fold Rise*; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HBV: Hepatitis B Virus; HBC: Hepatitis-B-Core; HBs: Hepatitis-B-Surface; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN-gamma: Interferon gamma; IGA: *Investigator's Global Assessment*; IgG: Immunglobulin G; INR: *International Normalized Ratio*; IRT: *Interactive Response Technology*; JAK: Januskinase; kg: Kilogramm; LLQ: Untere Quantifizierungsgrenze (*Lower Limit of Quantification*); LSM: *Least Squares Mean*; mIU/ml: Tausend Internationale Einheiten pro Milliliter; MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Model Repeated Measures*); MRT: Magnetresonanztomographie; ms: Millisekunden; NB-UVB: Schmalband Phototherapie-UVB (*Narrowband Ultraviolet B Light*); OTC: Rezeptfrei, nicht verschreibungspflichtig (*Over-the-Counter*); Peds FACIT-F: *Pediatric Functional*

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<p><i>Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale</i>; PHQ-8: <i>Patient Health Questionnaire 8-Items</i>; PK: Pharmakokinetik; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PPAS: <i>Per-Protocol Analysis-Set</i>; PPD: <i>Purified Protein Derivative</i>; PP-NRS: <i>Peak Pruritis Numerical Rating Scale</i>; PRN: <i>Pertactin</i>; PRO: <i>Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)</i>; PSAAD: <i>Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis</i>; PtGA: <i>Patient Global Assessment</i>; QFT-G: <i>QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Test</i>; QTcF: <i>Nach Fridericia korrigiertes QT-Intervall (QT interval with Fridericia's correction)</i>; SAP: <i>Statistischer Analyseplan</i>; SBQ-R: <i>Suicidal Behaviors Questionnaire – Revised</i>; SCORAD: <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>; TEAE: <i>Treatment-emergent Adverse Event</i>; TCI: <i>Topische Calcineurin-Inhibitoren</i>; TCS: <i>Topische Glukokortikoide (Topical Corticosteroids)</i>; Tdap: <i>Kombinationsimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie und azellulären Keuchhusten (Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Combination Vaccine)</i>; TdP: <i>Torsade de Pointes</i>; TEAE: <i>Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent Adverse Event)</i>; ULN: <i>Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal)</i>; UVB: <i>Ultraviolettes Licht (Ultraviolet B Light)</i>; VAS: <i>Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)</i>; VHP: <i>Europäisches freiwilliges Harmonisierungsverfahren (European Voluntary Harmonisation Procedure)</i>; VZV: <i>Varicella-Zoster-Virus</i></p>		

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



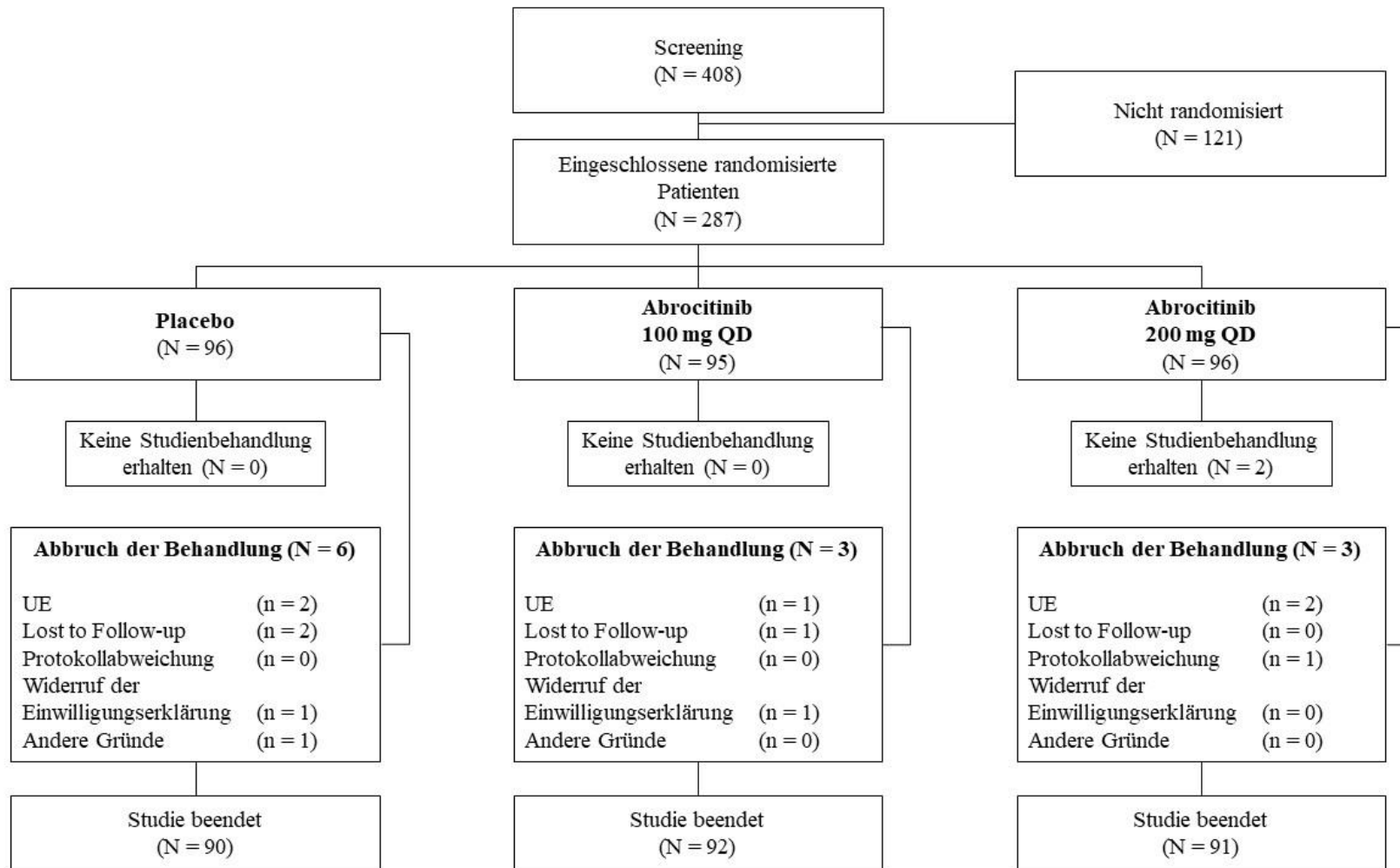


Abbildung 4-42: Flow-Chart der Studie JADE TEEN

**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 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JADE DARE

**Studie: JADE DARE**

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

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie JADE DARE vom 14.08.2020 (36)	CSP
Statistischer Analyseplan der Studie JADE DARE vom 21.07.2021 (60)	SAP
Studienbericht der Studie JADE DARE vom 25.10.2021 (56)	CSR

**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:

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

1.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

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

---

---

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

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblind durchgeführte, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

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

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblind durchgeführte, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines computerbasierten IRT-Systems erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patient:innen und behandelnde Personen waren verblindet. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie JADE DARE als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: EASI

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: SCORAD****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: POEM****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: Peak Pruritus NRS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---



---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: DLQI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

---

---

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

**ja**             **nein**

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE DARE handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde das SAS herangezogen, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JADE TEEN

**Studie: JADE TEEN**

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

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie JADE TEEN vom 13.09.2018	CSP
Statistischer Analyseplan der Studie JADE TEEN vom 16.04.2020	SAP
Studienbericht der Studie JADE TEEN vom 10.09.2020	CSR

**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:

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

1.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

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

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblind durchgeführte, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblind durchgeführte, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines computerbasierten IRT-Systems erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patient:innen und behandelnde Personen waren verblindet. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie JADE TEEN als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: EASI

#### 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

#### 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

#### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: SCORAD****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---



---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierte Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: POEM****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: PP-NRS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

---

---

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

**ja**             **nein**

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: CDLQI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

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

---

---

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

**ja**             **nein**

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

---

---

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie JADE TEEN handelt es sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (CSP, SAP, CSR).

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

---

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

**ja**                       **nein**

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Durch die Verblindung der Patient:innen und behandelnden Personen ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Für die Analysen zur Verträglichkeit wurde das *Safety-Analysis-Set* herangezogen, welches alle randomisierten Patient:innen beinhaltet, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CSP, SAP, CSR).

---

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

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

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

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

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

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

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

---

---

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

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

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

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

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

---

2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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



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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

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

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

---

---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

---

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---