

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 B

*Atopische Dermatitis - Patienten, für die eine
dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie
angezeigt ist*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis Anhang 4-G	12
Abbildungsverzeichnis	18
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	25
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.2.1 Recherche nach direkt vergleichenden Baricitinib-Studien	43
4.2.2.2 Recherche nach Dupilumab-Fremdstudien für indirekten Vergleich (ausgehend von der Baricitinib-Studie JAIN)	46
4.2.3 Informationsbeschaffung	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	51
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	56
4.2.5.3 Meta-Analysen	78
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	80
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	83
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	93
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	94
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	95
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	97
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	124

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	124
4.3.1.3.1	Endpunkte aus der RCT JAIN.....	127
4.3.1.3.1.1	Mortalität	129
4.3.1.3.1.2	Morbidität	132
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	198
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	216
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	226
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	250
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	251
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	251
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	251
4.3.2.1.1.1	Baricitinib-Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	251
4.3.2.1.1.2	Dupilumab-Fremdstudien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	252
4.3.2.1.1.3	Dupilumab-Fremdstudien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	253
4.3.2.1.1.4	Dupilumab-Fremdstudien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	254
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT	254
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	255
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	267
4.3.2.1.3.1	Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT.....	268
4.3.2.1.3.2	EASI 75-Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	271
4.3.2.1.3.3	Patientenberichtete Symptomatik (POEM) – indirekte Vergleiche aus RCT.....	276
4.3.2.1.3.4	Juckreiz (Itch NRS) – indirekte Vergleiche aus RCT	281
4.3.2.1.3.5	Sicherheit – indirekte Vergleiche aus RCT	286
4.3.2.1.3.6	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	289
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	290
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	290
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	291
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	292
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	292
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	293
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	293
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	293
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	294
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	294
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	294
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	295
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	295

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	296
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	296
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	297
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	306
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	307
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	307
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	307
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	308
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	308
4.6	Referenzliste.....	309
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		316
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		322
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		325
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		327
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		390
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		420
Anhang 4-G : Tabellen Anhang		452

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	25
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib zur Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens (Teilpopulation b).....	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Fremdstudien mit Dupilumab für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens (Teilpopulation b).....	28
Tabelle 4-4: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	40
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib zur Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens (Teilpopulation b).....	43
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Fremdstudien mit Dupilumab für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens (Teilpopulation b).....	47
Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Übersicht über die zur Nutzenableitung herangezogenen Endpunkte, die in spezifischen Subpopulationen analysiert wurden (JAIN Studie).....	77
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-14: Übersicht zu Tabellen des Studiendesigns und der Studienpopulation – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-17: Patientendisposition – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-18: Übersicht der Anzahl der Patienten in den Subpopulationen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110

Tabelle 4-19: Demografische Charakterisierung – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-20: Übersicht über die Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-21: Übersicht über Begleiterkrankungen (bei $\geq 15\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-22: Übersicht über Vortherapien für atopische Dermatitis (bei $\geq 5\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der Vorgeschichte zur Anwendung oder Kontraindikationen von Ciclosporin – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	117
Tabelle 4-24: Übersicht über die Behandlungsdauer mit der Prüfmedikation bis Woche 24 – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-25: Arzneimittel als Bestandteil der Hintergrundtherapie und Rescue Therapie bis Woche 24 in der JAIN Studie – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-26: Zeitlicher Verlauf der Anwendung von jeglicher Rescue Therapie – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-27: Nicht-interventionelle Studien in der atopischen Dermatitis.....	122
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität.....	129
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)	130
Tabelle 4-33: Operationalisierung des EASI-Ansprechens	132
Tabelle 4-34: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf dem EASI	133
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf dem EASI-Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-36: Vollständigkeit der EASI-Erhebung (ITT Population).....	134
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit EASI-Ansprechen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	135
Tabelle 4-38: Zeit bis zum erstmaligen EASI-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	136
Tabelle 4-39: Operationalisierung des SCORAD-Ansprechens	139
Tabelle 4-40: Übersicht zu Ergebnistabellen von Endpunkten basierend auf dem SCORAD-Ansprechen	140

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf dem SCORAD-Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-42: Vollständigkeit der SCORAD-Erhebung (ITT Population)	141
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit SCORAD-Ansprechen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	143
Tabelle 4-44: Zeit bis zum erstmaligen SCORAD 75-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	144
Tabelle 4-45: Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik.....	147
Tabelle 4-46: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Symptomatik	148
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-48: Vollständigkeit der POEM-Erhebung (ITT Population)	149
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POEM Population)	151
Tabelle 4-50: Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	152
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Schlafstörungen.....	155
Tabelle 4-52: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf Schlafstörungen	156
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-54: Vollständigkeit der ADSS (Item 2)-Erhebung (ITT Population)	157
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des ADSS (Item 2) für die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens wegen Juckreiz von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	158
Tabelle 4-56: Operationalisierung von patientenberichtete Krankheitsschwere.....	161
Tabelle 4-57: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Krankheitsschwere	161
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Krankheitsschwere in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-59: Vollständigkeit der PGI-S-AD-Erhebung (ITT Population)	163
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung des PGI-S-AD für patientenberichtete Krankheitsschwere von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	164
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Juckreiz	167
Tabelle 4-62: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf Juckreiz	168

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Juckreiz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-64: Vollständigkeit der Itch NRS-Erhebung (ITT Population).....	169
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) für Juckreiz in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population).....	171
Tabelle 4-66: Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	172
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Hautschmerzen.....	176
Tabelle 4-68: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf Hautschmerzen.....	177
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Hautschmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-70: Vollständigkeit der Skin Pain NRS-Erhebung (ITT Population)	178
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) für Hautschmerzen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Skin Pain NRS Population)	180
Tabelle 4-72: Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	181
Tabelle 4-73: Operationalisierung von ängstlicher und depressiver Symptomatik	184
Tabelle 4-74: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf depressiver und ängstlicher Symptomatik	185
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf der depressiven und ängstlichen Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	186
Tabelle 4-76: Vollständigkeit der HADS-Erhebung (ITT Population).....	187
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche bzw. depressive Symptomatik von $< 8,0$ in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HADS Anxiety bzw. Depression Population).....	188
Tabelle 4-78: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression $< 8,0$ bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	189
Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitszustand	193
Tabelle 4-80: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf dem Gesundheitszustand.....	193
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt basierend auf dem Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-82: Vollständigkeit der EQ-5D-Erhebung (ITT Population).....	195
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS Scores für Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	196
Tabelle 4-84: Operationalisierung von generischer gesundheitsbezogener Lebensqualität ..	198

Tabelle 4-85: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf generischer gesundheitsbezogener Lebensqualität	199
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf generischer gesundheitsbezogener Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-87: Vollständigkeit der SF-36 PCS-Erhebung (ITT Population ohne Japan).....	201
Tabelle 4-88: Vollständigkeit der SF-36 MCS-Erhebung (ITT Population)	201
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) Summenscores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population)	203
Tabelle 4-90: Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) Summenscores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population).....	204
Tabelle 4-91: Operationalisierung der krankheitsbezogenen Lebensqualität	208
Tabelle 4-92: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf krankheitsbezogener Lebensqualität.....	209
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf krankheitsbezogener Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-94: Vollständigkeit der DLQI-Erhebung (ITT Population).....	210
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DLQI Population).....	212
Tabelle 4-96: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines DLQI 0 oder 1 bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	213
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit.....	216
Tabelle 4-98: Übersicht zu Ergebnistabellen zur Sicherheit	217
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).....	219
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten, bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)	221
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC jeglicher Schwere (bei $\geq 10\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).....	222
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach PT jeglicher Schwere (bei $\geq 10\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).	223

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)	224
Tabelle 4-105: Übersicht zu Tabellen der durchgeführten Subgruppenanalysen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-106: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die JAIN Studie	236
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ITT Population).....	243
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (POEM Population)	244
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) für Juckreiz in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (Itch NRS Population).....	245
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von $< 8,0$ in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HADS Anxiety Population) nach Subgruppen	246
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan) nach Subgruppen	247
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population) nach Subgruppen.....	248
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population) nach Subgruppen.....	249
Tabelle 4-115: Liste der eingeschlossenen Studien für den medizinischen Nutzen	250
Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-117: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit Dupilumab	253
Tabelle 4-118: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit Dupilumab.....	254
Tabelle 4-119: Studienpool – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT	254
Tabelle 4-120: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	256

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe	258
Tabelle 4-122: Wesentliche Unterschiede im Design der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe	260
Tabelle 4-123: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe	262
Tabelle 4-124: Übersicht über die Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe	263
Tabelle 4-125: Arzneimittel als Bestandteil der Rescue Therapie bis Woche 16 – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe	264
Tabelle 4-126: Patienten-Disposition bis Woche 16 – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe	266
Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	267
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	268
Tabelle 4-129: Operationalisierung von Gesamtmortalität	269
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche.....	269
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Gesamtmortalität bis Woche 16 in der Baricitinib-Studie JAIN (Safety Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Safety-Analysis-Set).....	270
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	271
Tabelle 4-133: Operationalisierung des EASI 75-Ansprechens	272
Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt basierend auf dem EASI 75-Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche	273
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 16 – indirekter Vergleich Baricitinib-Studie JAIN (ITT Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Full-Analysis-Set)	274
Tabelle 4-136: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	276
Tabelle 4-137: Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik.....	277
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt basierend auf patientenberichteter Symptomatik in RCT für indirekte Vergleiche	277
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 16: indirekter Vergleich Baricitinib-Studie JAIN (ITT Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Full-Analysis-Set)	279
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	281
Tabelle 4-141: Operationalisierung von Juckreiz	282

Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Juckreiz in RCT für indirekte Vergleiche	282
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) für Juckreiz in Woche 16: indirekter Vergleich Baricitinib-Studie JAIN (Itch NRS Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Analyse-Population).....	284
Tabelle 4-144: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	286
Tabelle 4-145: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit.....	286
Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT für indirekte Vergleiche.....	287
Tabelle 4-147: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse bis Woche 16: Baricitinib-Studie JAIN (Safety Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Safety-Analysis-Set).....	288
Tabelle 4-148: Liste der eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich.....	290
Tabelle 4-149: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	291
Tabelle 4-150: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	292
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	292
Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	292
Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	294
Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	295
Tabelle 4-155: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Baricitinib basierend auf der JAIN Studie	298
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zwischen Baricitinib und Dupilumab basierend auf der JAIN Studie vs. Cafe Studie	305
Tabelle 4-157: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	307
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die JAIN Studie.....	391
Tabelle 4-159 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der JAIN Studie	406
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Cafe Studie (Dupilumab-Fremdstudie).....	407
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die JAIN Studie	421
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Cafe Studie.....	437

Tabellenverzeichnis Anhang 4-G

Anhang 4-G-Tabelle 4-1: Übersicht der Anzahl der Patienten in den Subpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	455
Anhang 4-G-Tabelle 4-2: Demografische Charakterisierung (ITT Population)	456
Anhang 4-G-Tabelle 4-3: Übersicht über die Krankheitscharakteristika zu Baseline (ITT Population).....	459
Anhang 4-G-Tabelle 4-4: Übersicht über Begleiterkrankungen (bei $\geq 15\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm, ITT Population)	464
Anhang 4-G-Tabelle 4-5: Übersicht über Vortherapien für atopische Dermatitis (bei $\geq 5\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) (ITT Population)	465
Anhang 4-G-Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Vorgeschichte zur Anwendung oder Kontraindikationen von Ciclosporin	466
Anhang 4-G-Tabelle 4-7: Übersicht über die Behandlungsdauer mit der Prüfmedikation bis Woche 24 (Safety Population).....	467
Anhang 4-G-Tabelle 4-8: Arzneimittel als Bestandteil der Hintergrundtherapie und Rescue Therapie bis Woche 24 in der JAIN Studie (ITT Population).....	468
Anhang 4-G-Tabelle 4-9: Zeitlicher Verlauf der Anwendung von jeglicher Rescue Therapie	471
Anhang 4-G-Tabelle 4-10: Zusammenfassende Statistik des EASI Score (ITT Population)	472
Anhang 4-G-Tabelle 4-11: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EASI Score zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	473
Anhang 4-G-Tabelle 4-12: EASI-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population)	474
Anhang 4-G-Tabelle 4-13: Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline (ITT Population)	475
Anhang 4-G-Tabelle 4-14: Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)	476
Anhang 4-G-Tabelle 4-15: Zusammenfassende Statistik des SCORAD Scores und der SCORAD Subscores (ITT Population)	478
Anhang 4-G-Tabelle 4-16: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SCORAD Scores und der SCORAD Subscores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	480
Anhang 4-G-Tabelle 4-17: SCORAD-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population).....	481
Anhang 4-G-Tabelle 4-18: Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	482
Anhang 4-G-Tabelle 4-19: Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)	483
Anhang 4-G-Tabelle 4-20: Veränderung der SCORAD Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm.....	485
Anhang 4-G-Tabelle 4-21: Veränderung der SCORAD Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)	487
Anhang 4-G-Tabelle 4-22: Zusammenfassende Statistik für den POEM Score und die POEM Subscores (POEM Population)	490

Anhang 4-G-Tabelle 4-23: Zusammenfassende Statistik für den POEM Score und die POEM Subscores (ITT Population)	502
Anhang 4-G-Tabelle 4-24: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des POEM Scores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	514
Anhang 4-G-Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	516
Anhang 4-G-Tabelle 4-26: Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (POEM Population).....	517
Anhang 4-G-Tabelle 4-27: Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population).....	518
Anhang 4-G-Tabelle 4-28: Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	519
Anhang 4-G-Tabelle 4-29: Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)	520
Anhang 4-G-Tabelle 4-30: Veränderung der POEM Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	522
Anhang 4-G-Tabelle 4-31: Veränderung der POEM Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)	527
Anhang 4-G-Tabelle 4-32: Zusammenfassende Statistik für ADSS Item 1, Item 2 und Item 3 (ITT Population)	536
Anhang 4-G-Tabelle 4-33: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des ADSS Item 2 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	541
Anhang 4-G-Tabelle 4-34: Veränderung der ADSS Items 1, 2 und 3 ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	545
Anhang 4-G-Tabelle 4-35: Veränderung der ADSS Item 1, 2 und 3 Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)	551
Anhang 4-G-Tabelle 4-36: Zusammenfassende Statistik für PGI-S-AD (ITT Population)...	562
Anhang 4-G-Tabelle 4-37: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des PGI-S-AD zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	564
Anhang 4-G-Tabelle 4-38: Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	566
Anhang 4-G-Tabelle 4-39: Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline (Δ Differenz).....	569
Anhang 4-G-Tabelle 4-40: Zusammenfassende Statistik für Itch NRS (Itch NRS Population).....	573
Anhang 4-G-Tabelle 4-41: Zusammenfassende Statistik für Itch NRS (ITT Population).....	575
Anhang 4-G-Tabelle 4-42: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Itch NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	577
Anhang 4-G-Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	579

Anhang 4-G-Tabelle 4-44: Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Itch NRS Population).....	580
Anhang 4-G-Tabelle 4-45: Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population).....	581
Anhang 4-G-Tabelle 4-46: Veränderung des Itch NRS Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	582
Anhang 4-G-Tabelle 4-47: Veränderung des Itch NRS Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)	585
Anhang 4-G-Tabelle 4-48: Zusammenfassende Statistik für Skin Pain NRS (Skin Pain NRS Population)	589
Anhang 4-G-Tabelle 4-49: Zusammenfassende Statistik für Skin Pain NRS (ITT Population).....	591
Anhang 4-G-Tabelle 4-50: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Skin Pain NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	593
Anhang 4-G-Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	595
Anhang 4-G-Tabelle 4-52: Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Skin Pain NRS Population).....	596
Anhang 4-G-Tabelle 4-53: Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population).....	597
Anhang 4-G-Tabelle 4-54: Veränderung der Skin Pain NRS ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	598
Anhang 4-G-Tabelle 4-55: Veränderung der Skin Pain NRS ggü. Baseline (Δ Differenz)...	601
Anhang 4-G-Tabelle 4-56: Zusammenfassende Statistik für HADS Subscores für Angst und Depression (ITT Population).....	605
Anhang 4-G-Tabelle 4-57: Zusammenfassende Statistik für HADS Subscore für Angst (HADS Anxiety Population)	608
Anhang 4-G-Tabelle 4-58: Zusammenfassende Statistik für HADS Subscore für Depression (HADS Depression Population)	610
Anhang 4-G-Tabelle 4-59: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des HADS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	612
Anhang 4-G-Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche bzw. depressive Symptomatik von $< 8,0$ in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	615
Anhang 4-G-Tabelle 4-61: Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$ in Woche 24 (HADS Anxiety Population)	616
Anhang 4-G-Tabelle 4-62: Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$ in Woche 24 (ITT Population).....	617
Anhang 4-G-Tabelle 4-63: Erreichen eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$ in Woche 24 (HADS Depression Population).....	618

Anhang 4-G-Tabelle 4-64: Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0 in Woche 24 (ITT Population)	619
Anhang 4-G-Tabelle 4-65: Veränderung der HADS Subscores für Angst und Depression ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)	620
Anhang 4-G-Tabelle 4-66: Veränderung der HADS Subscores für Angst und Depression ggü. Baseline (Δ Differenz).....	622
Anhang 4-G-Tabelle 4-67: Zusammenfassende Statistik für EQ-5D VAS (ITT Population).....	625
Anhang 4-G-Tabelle 4-68: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EQ-5D VAS Scores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme) .	627
Anhang 4-G-Tabelle 4-69: Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	629
Anhang 4-G-Tabelle 4-70: Veränderung des EQ 5D VAS Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)	630
Anhang 4-G-Tabelle 4-71: Zusammenfassende Statistik für SF-36 PCS Summenscore und Einzelscores (ITT Population ohne Japan).....	632
Anhang 4-G-Tabelle 4-72: Zusammenfassende Statistik für SF-36 MCS Summenscore und Einzelscores (ITT Population)	637
Anhang 4-G-Tabelle 4-73: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SF-36 PCS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population ohne Japan, alle Behandlungsarme).....	642
Anhang 4-G-Tabelle 4-74: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SF-36 MCS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	643
Anhang 4-G-Tabelle 4-75: Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) in Woche 24 (ITT Population ohne Japan).....	644
Anhang 4-G-Tabelle 4-76: Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 (ITT Population).....	645
Anhang 4-G-Tabelle 4-77: Veränderung des SF-36 PCS Summenscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population ohne Japan)	646
Anhang 4-G-Tabelle 4-78: Veränderung des SF-36 PCS Summenscores ggü. Baseline (Δ Differenz)	647
Anhang 4-G-Tabelle 4-79: Veränderung der SF-36 PCS Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population ohne Japan).....	648
Anhang 4-G-Tabelle 4-80: Veränderung der SF-36 PCS Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)	650
Anhang 4-G-Tabelle 4-81: Veränderung des SF-36 MCS Summenscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)	653
Anhang 4-G-Tabelle 4-82: Veränderung des SF-36 MCS Summenscores ggü. Baseline (Δ Differenz)	654
Anhang 4-G-Tabelle 4-83: Veränderung der SF-36 MCS Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	655

Anhang 4-G-Tabelle 4-84: Veränderung der SF-36 MCS Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)	657
Anhang 4-G-Tabelle 4-85: Zusammenfassende Statistik für DLQI Total Score und Subscores (DLQI Population)	661
Anhang 4-G-Tabelle 4-86: Zusammenfassende Statistik für DLQI Total Score und Subscores (ITT Population)	672
Anhang 4-G-Tabelle 4-87: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des DLQI zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme).....	683
Anhang 4-G-Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	685
Anhang 4-G-Tabelle 4-89: Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 (DLQI Population) ..	686
Anhang 4-G-Tabelle 4-90: Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 (ITT Population)	687
Anhang 4-G-Tabelle 4-91: Veränderung des DLQI Total Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	688
Anhang 4-G-Tabelle 4-92: Veränderung des DLQI Total Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)	689
Anhang 4-G-Tabelle 4-93: Veränderung der DLQI Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population).....	691
Anhang 4-G-Tabelle 4-94: Veränderung der DLQI Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)	696
Anhang 4-G-Tabelle 4-95: Anteil der Patienten mit jeglichen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)	703
Anhang 4-G-Tabelle 4-96: Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)	706
Anhang 4-G-Tabelle 4-97: Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach PT bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme).....	709
Anhang 4-G-Tabelle 4-98: Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach AESI bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)	711
Anhang 4-G-Tabelle 4-99: EASI 75-Ansprechen in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population).....	717
Anhang 4-G-Tabelle 4-100: EASI 90-Ansprechen in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population).....	720
Anhang 4-G-Tabelle 4-101: SCORAD 75-Ansprechen in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population).....	723
Anhang 4-G-Tabelle 4-102: Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 nach Subgruppe (POEM Population)	725
Anhang 4-G-Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Veränderung des ADSS (Item 2) für die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens wegen Juckreiz von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppe (ITT Population).....	728

Anhang 4-G-Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Veränderung des PGI-S-AD für patientenberichtete Krankheitsschwere von Baseline bis Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population).....	732
Anhang 4-G-Tabelle 4-105: Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 nach Subgruppe (Itch NRS Population).....	736
Anhang 4-G-Tabelle 4-106: Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 nach Subgruppe (Skin Pain NRS Population).....	739
Anhang 4-G-Tabelle 4-107: Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von $< 8,0$ in Woche 24 nach Subgruppe (HADS Anxiety Population).....	742
Anhang 4-G-Tabelle 4-108: Erreichen eines HADS Subscores für depressive Symptomatik von $< 8,0$ in Woche 24 nach Subgruppe (HADS Depression Population).....	745
Anhang 4-G-Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS Scores für Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 nach Subgruppen (ITT Population).....	748
Anhang 4-G-Tabelle 4-110: Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population ohne Japan)	752
Anhang 4-G-Tabelle 4-111: Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population)	755
Anhang 4-G-Tabelle 4-112: Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 nach Subgruppe (DLQI Population)	758
Anhang 4-G-Tabelle 4-113: Jegliche unerwünschte Ereignisse bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)	761
Anhang 4-G-Tabelle 4-114: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach SOC bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)	764
Anhang 4-G-Tabelle 4-115: Grippe nach PT bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population).....	767
Anhang 4-G-Tabelle 4-116: Nasopharyngitis nach PT bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population).....	769
Anhang 4-G-Tabelle 4-117: Anaphylaktische Reaktion nach AESI bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)	772
Anhang 4-G-Tabelle 4-118: Angioödem nach AESI bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population).....	775
Anhang 4-G-Tabelle 4-119: Überempfindlichkeitsreaktion nach AESI bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)	778

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Abbildung 4-2: Studiendesign der JAIN Studie.....	107
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum erstmaligen EASI-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	137
Abbildung 4-4: Veränderung des EASI Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	138
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum erstmaligen SCORAD 75-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	145
Abbildung 4-6: Veränderung des SCORAD Scores von Baseline bis zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	146
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	153
Abbildung 4-8: Veränderung des POEM Scores von Baseline bis zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	154
Abbildung 4-9: Veränderung der ADSS (Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens [Item 2]) von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	159
Abbildung 4-10: Veränderung des PGI-S-AD von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	165
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	173
Abbildung 4-12: Veränderung des Itch NRS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	174
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	182
Abbildung 4-14: Veränderung des Skin Pain NRS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	183

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression < 8,0 bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	190
Abbildung 4-16: Veränderung des HADS Subscores für Angst von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	191
Abbildung 4-17: Veränderung des HADS Subscores für Depression von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	192
Abbildung 4-18: Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	197
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) Summenscores für gesundheitsbezogene Lebensqualität bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population).....	205
Abbildung 4-20: Veränderung des SF-36 PCS Summenscores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan)	206
Abbildung 4-21: Veränderung des SF-36 MCS Summenscores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	207
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum Erreichen eines DLQI 0 oder 1 bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	214
Abbildung 4-23: Veränderung des DLQI Total Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)	215
Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Dupilumab.....	252
Abbildung 4-25: Deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität	268
Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EASI 75-Ansprechen.....	272
Abbildung 4-27: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik	276
Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Juckreiz ...	281
Abbildung 4-29: Deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse von Endpunkten zur Sicherheit.....	286
Abbildung 4-30: Patienten-Flow-Chart für die Cafe Studie	419

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ADSS	Atopic Dermatitis Sleep Scale
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bari	Baricitinib
BKGRD	Hintergrund (Background)
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EASI	Eczema Area and Severity Index
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE®	Excerpta Medica Database
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimensions, 5 Level
ET	Early Termination
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

Abkürzung	Bedeutung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV	Intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
JAK	Januskinase
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LS	Least Squares
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE®	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Myokardinfarkt
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVV-RL	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht evaluierbar
NB	Schmalband (narrow band)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	Numeric Rating Scale
OATP	Organisches Anionentransporterprotein
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary

Abkürzung	Bedeutung
PDE-4	Phosphodiesterase Typ 4
PGI-S-AD	Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PT	Preferred Term
PTFU	Post-Treatment Follow-Up
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
Q4W	Einmal alle vier Wochen
QD	Einmal täglich
QW	Einmal wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCNI	Topischer Calcineurin-Inhibitor
TCS	Topische Kortikosteroide (topical corticosteroids)
TE	Thromboembolisches Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
UV	Ultraviolett
V	Visite
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vIGA	Validated Investigator's Global Assessment
W	Woche
WHO	World Health Organization
WPAI-AD	Work Productivity and Activity Impairment – Atopic Dermatitis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib wurde entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte kürzlich im Zuge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse.

Tabelle 4-1: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (Zielpopulation)			
A	<u>Teilpopulation a – Fragestellung a</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist ^a	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation) • Tacrolimus (topisch) • UV-Therapie (UVA ^b/NB-UVB/ Balneophototherapie ^c) • Systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	Nicht relevant ^d .
B	<u>Teilpopulation b - Fragestellung b</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie <u>angezeigt</u> ist ^a	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI)	Relevant.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MVV-RL: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; NB: Schmalband; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett. a: Der G-BA gibt keine Kriterien zur Unterscheidung der Teilpopulationen a und b vor. Somit obliegt dem pU die Auslegung der durch den G-BA aufgestellten Voraussetzungen.			

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
<p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.</p> <p>c: Siehe Beschluss des G-BA zur MVV-RL.</p> <p>d: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt, daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p> <p>Fett gedruckt: vorliegendes Modul.</p>			

Fragestellung b

Ziel des vorliegenden Modul 4 B ist die Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib und die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Baricitinib ggü. der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab, jeweils bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist.

Die Bewertung ist anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit durchzuführen.

Datenquellen

Eine systematische Literaturrecherche erfolgte **in den folgenden Datenbanken:** Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), Excerpta Medica Database (EMBASE®) und der Cochrane Library. Zudem wurde eine systematische Suche in den folgenden Studienregistern durchgeführt: Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal und EU ClinicalTrials Register (EU-CTR). Ergänzend wurden die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency [EMA]) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie Einträge auf der Internetseite des G-BA berücksichtigt. Zusätzlich wurde eine ergänzende Handsuche nach weiteren relevanten Dokumenten durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Hinsichtlich der Bewertung des medizinischen Nutzens sind prinzipiell randomisierte kontrollierte Studien mit Baricitinib geeignet. Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens kommen direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab – bzw. falls diese nicht vorliegen – ein indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab infrage. Daher wurde sowohl nach direkt vergleichenden Baricitinib-Studien (Baricitinib vs. Dupilumab) als auch nach für einen indirekten Vergleich geeigneten Dupilumab-Fremdstudien gesucht.

Für die Auswahl von geeigneten Baricitinib-Studien zur Beantwortung der obigen Fragestellung wurden die in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib zur Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens (Teilpopulation b)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b) ^a .	Patientenpopulation entspricht nicht der Teilpopulation b.
2	Intervention	Baricitinib gemäß Zulassung.	Intervention bzw. Art der Anwendung abweichend.
3	Vergleichstherapie	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI) gemäß Zulassung.	Abweichende Vergleichstherapie ^b .
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen ^c .	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer.
7	Publikationstyp	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 Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide.</p> <p>a: Aufgrund der chronisch-rezidivierenden Natur sowie der Schwere der Erkrankung, welche (gemäß Baricitinib-Zulassungstext) grundsätzlich eine systemische Therapie erforderlich macht, ist zunächst davon auszugehen, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet <i>per se</i> eine dauerhafte/kontinuierliche Anwendung einer systemischen Therapie angezeigt ist. Eine Ausnahme bilden potenziell Patienten der Teilpopulation a, die im Detail in Modul 3A und 4A beschrieben werden.</p> <p>b: Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund. Dieses Ausschlusskriterium greift nur für Studien für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens.</p> <p>c: Bezogen auf die doppelblinde Behandlungsphase.</p>			

Tabelle 4-3 beschreibt die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Dupilumab-Fremdstudien für einen indirekten Vergleich. Die Patientenpopulation und Vergleichstherapie in der für die Nutzenbewertung herangezogenen JAIN Studie bestimmt die Studienpopulation und die Vergleichstherapie (also den Brückenkompator) der Dupilumab-Fremdstudie.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Fremdstudien mit Dupilumab für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens (Teilpopulation b)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b), und die zuvor auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen ^a .	Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	Dupilumab gemäß Zulassung.	Intervention abweichend.
3	Vergleichstherapie ^b	Placebo + TCS ^c .	Abweichende Vergleichstherapie.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt ^d zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	20 (± 4) Wochen ^e .	Andere Studiendauer.
7	Publikationstyp	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 Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); UV: ultraviolett.			

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<p>a: Bedingt durch das Design der Baricitinib-Studie JAIN müssen Patienten auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen, um eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten.</p> <p>b: Die Vergleichstherapie ist zugleich der Brückenkomparator für den indirekten Vergleich und wird bestimmt durch den Kontrollarm in der Baricitinib-Studie JAIN, d.h. Placebo + TCS.</p> <p>c: Im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes. In Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie kann das Therapieregime topische Kortikosteroide der Klasse II bis IV (d.h. mittelstark [II] bis sehr stark [IV] wirksame TCS gemäß deutscher Klassifikation), den TCNI Tacrolimus, Therapie mit UV-Licht und systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) beinhalten.</p> <p>d: Auf Studienebene kommen Dupilumab-Fremdstudien für einen indirekten Vergleich in Betracht, welche mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben. Auf Endpunktebene muss im Anschluss bewertet werden, ob die Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte zwischen der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie vergleichbar und somit ein indirekter Vergleich auf Endpunktebene sinnvoll ist.</p> <p>e: Die Anforderung an die Studiendauer richtet sich nach der Interimsanalyse der Baricitinib-Studie JAIN, welche Woche-24-Daten beinhaltet. Es wurde allerdings ein Zeitfenster von 20 ± 4 Wochen erlaubt, um die Chance für die Identifizierung einer geeigneten Dupilumab-Fremdstudie zu erhöhen.</p>		

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

Das Verzerrungspotenzial der für die frühe Nutzenbewertung herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial [RCT]) wurden sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurden folgende Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet (Angabe der jeweiligen Messinstrumente in Klammern): Gesamtmortalität, EASI- und SCORAD-Ansprechen (Eczema Area and Severity Index [EASI] bzw. SCORing Atopic Dermatitis [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (Patient Oriented Eczema Measure [POEM]), Schlafstörungen (Atopic Dermatitis Sleep Scale [ADSS]), patientenberichtete Krankheits schwere (Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis [PGI-S-AD]), Juckreiz (Itch Numeric Rating Scale [NRS]), Hautschmerzen (Skin Pain NRS), depressive und ängstliche Symptomatik (Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]), Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D]), generische und krankheitsbezogene gesundheitsbezogene Lebensqualität (36-Item Short Form Health Survey [SF-36] bzw. Dermatology Life Quality Index [DLQI]) und jegliche sowie individuelle unerwünschte Ereignisse.

Zur weiteren Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Parameter vorgenommen.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden in einem indirekten Vergleich die Endpunkte Gesamtmortalität, EASI 75-Ansprechen, patientenberichtete Symptomatik (POEM), Juckreiz (Itch NRS) und Sicherheit (jegliche unerwünschte Ereignisse) untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die systematische Recherche nach Baricitinib-Studien ergab keine RCT mit einem direkten Vergleich ggü. Dupilumab.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib ggü. einem patientenindividuell optimierten Therapieregime gemäß obiger Fragestellung wurde die aktuell laufende Phase 3 JAIN Studie herangezogen. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurde darüber hinaus die JAIN Studie in einem indirekten Vergleich der Dupilumab-Fremdstudie Cafe gegenübergestellt, um eine orientierende Einschätzung der relativen Effektivität von Baricitinib vs. Dupilumab zu erhalten.

Bewertung des medizinischen Nutzens auf Grundlage der JAIN Studie

Design der JAIN Studie

Bei der JAIN Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie. Ziel der Studie ist die Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in Kombination mit topischen Kortikosteroiden (topical corticosteroids [TCS]) im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Vergleich zu TCS allein. Untersucht werden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die zuvor auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen. Die Studienpopulation bildet ein Patientenkollektiv mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf ab, da die bestehenden Therapie-Optionen bereits weitgehend ausgeschöpft sind.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:2:1 randomisiert jeweils einem der insgesamt vier Behandlungsarme zugeordnet: Placebo + TCS oder Baricitinib 1 mg + TCS oder Baricitinib 2 mg + TCS oder Baricitinib 4 mg + TCS.

Die Prüfmedikation wird in den jeweiligen Behandlungsarmen kombiniert mit TCS, welche in Abhängigkeit der Wirkstärke gemäß Studienprotokoll als Hintergrund- oder Rescue Therapie klassifiziert sind. Die Hintergrundtherapie beinhaltet schwach und mittelstark wirksame TCS und topisches Tacrolimus (topischer Calcineurin-Inhibitor [TCNI]), die Rescue Therapie beinhaltet stark und sehr stark wirksame TCS. Außerdem gehören Therapien mit ultraviolettem (UV) Licht und systemische immunsuppressive Therapien zu den Rescue Therapien. Allerdings muss die Prüfmedikation unabhängig vom Behandlungsarm bei Anwendung einer UV-Therapie temporär und bei Anwendung einer systemischen Rescue Therapie aus Sicherheitsgründen dauerhaft abgesetzt werden. Das Studienprotokoll fordert eine dynamische und patientenindividuelle Anpassung der Hintergrund- und Rescue Therapie an das aktuelle Krankheitsgeschehen. Daher wird im vorliegenden Dossier in diesem Zusammenhang auch der Begriff des patientenindividuell optimierten Therapieregimes verwendet.

Statistische Methoden

Die Analyse binärer Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgte mittels generalisierter linearer Modelle. Für die Analyse kontinuierlicher Endpunkte wurde ein Modell mit

gemischten Effekten (Mixed Model for Repeated Measures [MMRM]) verwendet. Hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten wurden Non-Responder Imputation (NRI) für binäre Wirksamkeitsendpunkte und MMRM für kontinuierliche Endpunkte gewählt.

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten für die binären Wirksamkeitsendpunkte zu prüfen, v.a. nach dauerhaftem Absetzen der Prüfmedikation, wurden außerdem Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

Die Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Intention to treat (ITT) Population, die Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Mortalität und Sicherheit wurden in der Safety Population durchgeführt, falls nicht abweichend spezifiziert. Die Endpunkte der Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$), der Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) und des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) sowie des Erreichens eines DLQI (0; 1) und eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils $< 8,0$ wurden in spezifischen Subpopulationen ausgewertet (POEM Population, Itch NRS Population, Skin Pain NRS Population, HADS Anxiety bzw. Depression Population und DLQI Population). In diesen Subpopulationen wurden solche Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die zu Baseline bereits die Ansprechkriterien erfüllten bzw. der Baseline-Wert das Erreichen des Ansprechkriteriums ausschloss.

Die Darstellung der Ergebnisse bezieht sich auf eine nach 24 Wochen geplante Interimsanalyse mit Datenbankschluss am 28. November 2019. Da die empfohlene Tagesdosis von Baricitinib gemäß Zulassung 4 mg/täglich beträgt, wird bei der nachfolgenden Beschreibung der Ergebnisse und der Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich der Baricitinib 4 mg + TCS- und der Placebo + TCS-Arm berücksichtigt.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (JAIN Studie)

In den beiden Behandlungsarmen (Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS) lag das mittlere Alter der Patienten bei jeweils 38,7 Jahren. Im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm war der Anteil männlicher Patienten etwas höher als im Placebo + TCS-Arm (62,0% vs. 52,7%). Über zwei Drittel der Studienpopulation stammten aus Europa, wobei Deutschland den größten Anteil stellte.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der atopischen Dermatitis lag bei knapp 12 Jahren. Im Durchschnitt waren seit der Diagnose der atopischen Dermatitis bis zum Studieneintritt ca. 27 Jahre vergangen.

Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, darunter allergische Rhinitis und Asthma, sowie Erkrankungen des Immunsystems (z.B. saisonale Allergien).

Vor Eintritt in die Studie erhielten bereits alle Patienten in beiden Behandlungsarmen mindestens eine Therapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Über 90% der Patienten erhielten in der Vergangenheit topische Therapien, ungefähr die Hälfte der Patienten mindestens

eine UV-Therapie und ca. vier Fünftel der Patienten mindestens eine vorherige systemische Therapie.

Ungefähr zwei Drittel der Patienten wendeten in der Vergangenheit Ciclosporin an. Von diesen zeigte ca. die Hälfte ein unzureichendes Ansprechen, ca. ein Viertel hatte eine Unverträglichkeit und die verbleibenden Patienten entwickelten entweder eine Kontraindikation oder dürfen Ciclosporin aus anderen Gründen nicht mehr anwenden. Ungefähr ein Drittel der Patienten wendete in der Vergangenheit kein Ciclosporin an, der Großteil davon aufgrund von Kontraindikationen.

Insgesamt waren die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen weitestgehend ausgeglichen.

Die Patienten in der JAIN Studie sind repräsentativ für Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist.

Behandlung mit Prüfmedikation und Hintergrund- bzw. Rescue Therapie

Prüfmedikation

Die mediane Behandlungsdauer mit der Prüfmedikation betrug 169,0 Tage im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm und 168,0 Tage im Placebo + TCS-Arm.

Hintergrund- bzw. Rescue Therapie

Fast alle Patienten wendeten im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm eine Hintergrundtherapie mit schwach und mittelstark wirksamen TCS bis Woche 24 an (96,74% bzw. 97,22%); nur ein kleiner Anteil der Patienten nutzte den TCNI Tacrolimus (5,4% bzw. 9,7%). Ungefähr jeweils ein Viertel der Patienten erhielt mindestens eine Rescue Therapie im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm (28,3% bzw. 22,6%). Von den Rescue Therapien kamen die stark und sehr stark wirksamen TCS am häufigsten zur Anwendung (stark wirksam: 65,4% vs. 52,4%; sehr stark wirksam: 46,2% vs. 38,1%). Jegliche UV-Therapie erhielten zwei Patienten im Placebo + TCS-Arm; systemische Kortikosteroide erhielten drei Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm und ein Patient im Placebo + TCS-Arm.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Baricitinib ggü. einer patientenindividuell optimierten Therapie – JAIN Studie

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf den Woche 24-Zeitpunkt und auf die ITT Population der JAIN Studie, falls nicht abweichend spezifiziert.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Der Schweregrad der atopischen Dermatitis wurde mittels EASI erfasst, einem validierten Index-Messinstrument, der einen Wertebereich von 0 bis 72 umfasst. Als Therapieerfolg wird

derzeitig eine mindestens 75%ige Reduktion der Anzeichen und Symptome (kurz: EASI 75-Ansprechen) gewertet. Im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm erreichte ein numerisch größerer Anteil der Patienten ein EASI 75-Ansprechen als im Placebo + TCS-Arm (31,52% vs. 20,43%; relatives Risiko [RR] = 1,48; 95%-Konfidenzintervall [KI] [0,90; 2,44]), der Behandlungsarm-Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($p = 0,1253$). Die Ereigniszeitanalysen für das EASI-Ansprechen und die MMRM-Analyse für die Veränderung des EASI über die Zeit bestätigten den numerischen Vorteil von Baricitinib 4 mg + TCS ggü. Placebo + TCS.

Der SCORAD ist ein weiteres validiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis; er nimmt Werte zwischen 0 und 103 an. Im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm zeigte sich ein numerisch größerer Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen als im Placebo + TCS-Arm (10,87% vs. 4,30%; RR = 2,48; 95%-KI [0,81; 7,58]); der Behandlungsarm-Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1122$).

Charakteristische Anzeichen und Symptome der atopischen Dermatitis sind Juckreiz, Schlafstörungen sowie blutende, nässende, rissige, schuppige und trockene Haut. Die patientenberichtete Symptomatik wurde mittels POEM erhoben, einem validierten Messinstrument zur Selbstbeurteilung der Symptomatik basierend auf der Häufigkeit des Auftretens der zuvor aufgeführten Anzeichen und Symptome. Der Wertebereich reicht von 0 bis 28. In der POEM Population zeigte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein knapp zweifach höherer Anteil von Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (62,64% vs. 33,70%; RR = 1,82; 95%-KI [1,31; 2,52]), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant war ($p = 0,0004$). Der statistisch signifikante Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS in der POEM Population bestätigte sich in der ITT Population. Auch die Ergebnisse aus den Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen unterstützen die Schlussfolgerung aus der Hauptanalyse.

Schlafstörungen, welche eine Folge des intensiven Juckreizes sind, wurden anhand der ADSS untersucht. Bei der ADSS handelt es sich um ein validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Ausmaßes der Juckreiz-bedingten Beeinträchtigung der Schlafqualität. Item 2 der ADSS misst die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens. Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS wachten Patienten nachts statistisch signifikant seltener wegen Juckreiz auf als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = -0,56; 95%-KI [-0,97; -0,14]; $p = 0,009$).

Anhand des PGI-S-AD wurde die patientenberichtete Krankheitsschwere erhoben. Der Wertebereich des PGI-S-AD reicht von 1 bis 5. Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS nahm der mittlere PGI-S-AD ggü. Baseline statistisch signifikant stärker ab als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = -0,47; 95%-KI [-0,75; -0,18]; $p = 0,001$).

Der Juckreiz, welcher ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis ist, wurde anhand der Itch NRS erhoben. Diese ist ein validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes, wobei der Wertebereich 0 bis 10 umfasst. In der Itch NRS Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein ca. dreifach höherer Anteil von Patienten eine klinisch relevante Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (32,89% vs. 10,59%; RR = 2,85; 95%-KI [1,43; 5,68]), wobei der Behandlungsarm-

Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0029$). Der statistisch signifikante Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS in der Itch NRS Population bestätigte sich in der ITT Population. Auch die Ergebnisse aus den Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen unterstützen die Schlussfolgerung aus der Hauptanalyse.

Hautschmerzen, die neben dem Juckreiz auch zur Krankheitslast beitragen können, wurden mittels Skin Pain NRS untersucht. Es handelt sich hierbei um ein validiertes Instrument zur Bewertung der Gesamtschwere des Hautschmerzes; sie nimmt Werte zwischen 0 und 10 an. In der Skin Pain NRS Population hatte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein über doppelt so hoher Anteil der Patienten eine klinisch relevante Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (32,86% vs. 14,10%; RR = 2,17; 95%-KI [1,15; 4,08]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0166$). Auch in der ITT Population wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS beobachtet. Dieser statistisch signifikante Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS wurde durch die Ergebnisse aus der Ereigniszeitanalyse und MMRM-Analyse unterstützt.

Patienten mit atopischer Dermatitis haben eine erhöhte Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen. Die ängstliche und depressive Symptomatik wurde jeweils anhand der validierten HADS erfasst. Der Wertebereich der Subskalen für Angst und Depression umfasst jeweils 0 – 21. In der HADS Anxiety Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein über doppelt so hoher Anteil der Patienten einen HADS Subscore für Angst $< 8,0$ als im Placebo + TCS-Arm (50,00% vs. 19,44%; RR = 2,17; 95%-KI [1,01; 4,70]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0485$). Dieses Ergebnis bestätigte sich in der Auswertung in der ITT Population. Allerdings wies die Ereigniszeitanalyse auf keinen Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS hin. In der HADS Depression Population zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich des Erreichens eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$ (60,00% vs. 27,59%; RR = 1,97; 95%-KI [0,97; 4,01]), der jedoch nicht statistisch signifikant war ($p = 0,0597$).

Der Gesundheitszustand wurde anhand eines validierten, indikationsübergreifenden Patientenfragebogens erhoben, der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), deren Skala von 0 bis 100 reicht. Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS zeigten Patienten einen statistisch signifikant größeren mittleren Anstieg im EQ-5D VAS Score als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = 9,57; 95%-KI [3,37; 15,78]; $p = 0,003$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten SF-36 Patientenfragebogens erhoben. Ein numerisch größerer Anteil der Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm zeigte eine klinisch relevante Verbesserung der SF-36 Mental Component Summary (MCS) ($\geq 4,6$) als im Placebo + TCS-Arm (32,61% vs. 23,66%; RR = 1,38; 95%-KI [0,90; 2,13]); dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,1399$).

Die Lebensqualität ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bedingt durch die Krankheitslast teils erheblich beeinträchtigt. Die krankheitsbezogene Lebensqualität wurde unter Verwendung des DLQI erhoben. Das validierte DLQI Lebensqualitäts-Messinstrument für dermatologische Patienten misst das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die dermatologische Grunderkrankung und nimmt dabei Werte von 0 bis 30 an. Als optimales Therapieziel wird das Erreichen eines DLQI Total Score von 0 oder 1 (DLQI [0; 1]) angesehen. In der DLQI Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein ca. doppelt so hoher Anteil der Patienten einen DLQI 0 oder 1 als im Placebo + TCS-Arm (25,27% vs. 11,96%; RR = 1,85; 95%-KI [1,01; 3,41]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0474$). Ein numerischer Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS zeigte sich auch in der ITT Population. Zudem wurden die Ergebnisse durch diejenigen aus der Ereigniszeitanalyse und MMRM-Analyse unterstützt.

Sicherheit

Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede für den Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (UE) (RR = 1,01; 95%-KI [0,30; 3,38]; $p = 0,9860$), mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (RR = 3,03; 95%-KI [0,63; 14,64]; $p = 0,1672$) und mit Abbruch der Behandlung wegen UE (RR = 2,02; 95%-KI [0,19; 21,91]; $p = 0,5626$).

Bis Woche 24 zeigte sich im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit jeglichen UE (jegliche Schwere) als im Placebo + TCS-Arm (RR = 1,49; 95%-KI [1,21; 1,83]; $p = 0,0002$). Nachdem in der Gruppe jeglicher UE auch Ereignisse leichter Ausprägung und klinische bzw. Laborparameter enthalten sind, lässt sich basierend auf dieser Gruppe keine Aussagen zum medizinischen Nutzen vornehmen.

Insgesamt brachen drei Patienten die Behandlung mit Prüfmedikation bis Woche 24 wegen eines unerwünschten Ereignisses ab: zwei Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm (aufgrund eines Ekzema herpeticum bzw. Hautinfektion, jeweils nach Preferred Term [PT]) und ein Patient im Placebo + TCS-Arm (aufgrund einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut nach PT).

Die häufigsten UE nach Systemorganklasse (System Organ Class [SOC]) in beiden Behandlungsarmen waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen. Von diesen UE zeigte sich nur für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von Baricitinib 4 mg + TCS (RR = 1,66; 95%-KI [1,22; 2,28]; $p = 0,0015$). Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mittelschwer. Der Nachteil für Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich des Auftretens von Infektionen und parasitären Erkrankungen nach SOC spiegelt sich auf Ebene der PT wider durch einen jeweils statistisch signifikanten größeren Anteil der Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm mit Nasopharyngitis (RR = 2,10; 95%-KI [1,16; 3,81]; $p = 0,0147$) und Grippe (RR = 5,05; 95%-KI [1,14; 22,44]; $p = 0,0331$), jeweils im Vergleich

zum Placebo + TCS-Arm. Auch hier waren die jeweiligen Ereignisse vorherrschend leichter oder mittelschwerer Ausprägung.

Generell haben Patienten mit atopischer Dermatitis ein erhöhtes Risiko für bakterielle und virale Infektionen der Haut, die sowohl kutan als auch subkutan auftreten können. Wie andere immunmodulatorische Arzneimittel auch könnte Baricitinib das Risiko für die Entstehung von Infektionen begünstigen, da es den Januskinase (JAK) 1/JAK2 Signalweg inhibiert, der in zahlreichen immunologischen Prozessen eine Rolle spielt.

Für keines der untersuchten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest [AESI]) traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für folgende AESI ließen sich weder im Baricitinib 4 mg + TCS- noch im Placebo + TCS-Arm Ereignisse bis Woche 24 beobachten: schwere kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende hepatische Ereignisse, schwere und schwerwiegende Angioödeme, schwere und schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Perforationen, tiefe Venenthrombosen, pulmonale Embolien oder andere periphere venöse Thrombosen (inklusive arterieller thromboembolischer Ereignisse) sowie Malignitäten. Es gab einen Behandlungsabbruch aufgrund eines hepatischen Ereignisses im Placebo + TCS-Arm (siehe auch unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen).

Gesamtschau medizinischer Nutzen

In der Gesamtschau zeigt sich unter Baricitinib eine beträchtliche Verbesserung der charakteristischen Anzeichen und Symptome der atopischen Dermatitis, allen voran des Juckreizes und der Hautschmerzen, und damit einhergehend eine positive Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von Baricitinib entspricht dem erwarteten Profil eines JAK-Inhibitors und stellt den medizinischen Nutzen nicht in Frage.

Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Baricitinib ggü. Dupilumab – JAIN Studie vs. Cafe Studie

Da keine direkt vergleichende RCT für Baricitinib mit der ZVT Dupilumab vorlag, wurde ein indirekter Vergleich zwischen der Baricitinib-Studie JAIN und der ähnlich konzipierten Dupilumab-Fremdstudie Cafe durchgeführt. Der Vergleich bezieht sich auf den Woche 16-Zeitpunkt, bedingt durch die eingeschränkte Dauer der doppelblinden Behandlungsphase der Cafe Studie von insgesamt 16 Wochen.

Design der Dupilumab-Fremdstudie Cafe und Gegenüberstellung zur Baricitinib-Studie JAIN

Die Cafe Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Dupilumab gegenüber Placebo, verabreicht mit begleitenden TCS (Hintergrundtherapie [BKGRD] ± Rescue), bei erwachsenen Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, die nicht ausreichend auf Ciclosporin ansprachen, die gegenüber Ciclosporin intolerant waren oder dieses aus anderen medizinischen Gründen nicht erhalten konnten. Das sekundäre Zielkriterium war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab.

Wesentliche Unterschiede im Design der Cafe Studie und der JAIN Studie bestehen in der Dauer der kontrollierten doppelblinden Behandlungsphase, im TCS-Therapiestatus zum Zeitpunkt des Screenings vor der Randomisierung und teilweise in der Umsetzung der ZVT.

Die demografischen und Krankheitscharakteristika sind im Hinblick auf die Studienpopulationen ähnlich.

Statistische Methoden

Da die doppelblinde Behandlungsperiode in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe nur 16 Wochen betrug, wurde für die Baricitinib-Studie JAIN der entsprechende Zeitpunkt für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis wurden Odds Ratio (OR), RR und Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen Varianzen jeweils separat für die JAIN Studie und die Cafe Studie bestimmt (Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS und Dupilumab + BKGRD±Rescue vs. Placebo + BKGRD±Rescue). Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher erfolgte über den Brückenkomparator TCS bzw. BKGRD±Rescue, um die adjustierten OR, RR und RD mit den jeweiligen Vertrauensbereichen zu erhalten (für OR und RR wurden die Vertrauensbereiche mittels Log-Transformation hergeleitet). Anders als im direkten Vergleich wurden für den indirekten Vergleich die OR, RR und RD nicht aus Modellen bestimmt. Folgende binäre Endpunkte wurden analysiert: EASI 75-Ansprechen, Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$), Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$), jeweils zu Woche 16. Die Gesamtmortalität und Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Baricitinib ggü. Dupilumab – JAIN Studie vs. Cafe Studie

Für keine der im adjustierten indirekten Vergleich untersuchten Endpunkte ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in der relativen Effektivität Baricitinib vs. Dupilumab (EASI 75-Ansprechen: RR = 0,90; 95%-KI [0,50; 1,62]; p = 0,734; Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$): RR = 1,03; 95%-KI [0,72; 1,47]; p = 0,876; Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$): RR = 1,28; 95%-KI [0,61; 2,70]; p = 0,516). Die deskriptive Gegenüberstellung der Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse zeigte ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Intervention und zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Der indirekte Vergleich ist mit gewissen Limitationen behaftet, u.a. aufgrund des zeitlich begrenzten Auswertungszeitraums von 16 Wochen, der geringen Anzahl der einfließenden Endpunkte, sowie der teils unterschiedlichen Umsetzung und Bewertung des Brückenkomparators zwischen der Baricitinib-Studie und der Dupilumab-Fremdstudie. Auch wenn daher eine formale Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist, so liefert der indirekte Vergleich zumindest Hinweise für die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in der empfohlenen Tagesdosis von 4 mg im Verhältnis zu Dupilumab.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Mit Dupilumab stand bislang nur ein Arzneimittel zu Verfügung, welches dauerhaft/kontinuierlich angewendet werden kann. Die konventionellen systemischen Therapien, darunter systemische Kortikosteroide und Ciclosporin, sind aus Sicherheitsgründen nur zeitlich begrenzt anzuwenden und bedürfen patientenindividuelle Dosis-Titrationsen. Der therapeutische Bedarf für langfristig und regelmäßig oral anzuwendende Arzneimittel ist also hoch.

Baricitinib ist das erste in Europa zugelassene orale Arzneimittel mit neuartigem Wirkmechanismus zur Behandlung der atopischen Dermatitis. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib wurde in einem umfangreichen Studienprogramm bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und unzureichendem Ansprechen auf vorherige topische Therapien untersucht. Baricitinib zeichnet sich durch einen raschen Wirkeintritt aus, und führt zu einer anhaltenden klinisch relevanten Linderung der Leitsymptome der atopischen Dermatitis und zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Damit füllt Baricitinib den derzeitigen therapeutischen Bedarf für langfristig und oral anwendbare Arzneimittel mit schnellem Wirkeintritt und anhaltender Wirkdauer.

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.

Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen [1].

Für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib wurde entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA die Zielpopulation in zwei Teilpopulationen aufgeteilt, wie in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Aufteilung erfolgte kürzlich im Zuge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse [2; 3].

Tabelle 4-4: Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen mit zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Kodierung	Teilpopulation bzw. Fragestellung gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA	Relevanz der Fragestellung für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen (Zielpopulation)			
A	<u>Teilpopulation a – Fragestellung a</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist ^a	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Kortikosteroide der Klassen II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation) • Tacrolimus (topisch) • UV-Therapie (UVA ^b/NB-UVB/ Balneophototherapie ^c) • Systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) • Ciclosporin 	Nicht relevant ^d .
B	<u>Teilpopulation b - Fragestellung b</u> Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist ^a	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI)	Relevant.
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MVV-RL: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung; NB: Schmalband; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett.</p> <p>a: Der G-BA gibt keine Kriterien zur Unterscheidung der Teilpopulationen a und b vor. Somit obliegt dem pU die Auslegung der durch den G-BA aufgestellten Voraussetzungen.</p> <p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.</p> <p>c: Siehe Beschluss des G-BA zur MVV-RL [4].</p> <p>d: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation a ist nicht von der Zulassung abgedeckt[5], daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p> <p>Fett gedruckt: vorliegendes Modul.</p>			

Fragestellung b

Ziel des vorliegenden Modul 4 B ist die Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib und des medizinischen Zusatznutzens von Baricitinib ggü. der zweckmäßigen

Vergleichstherapie Dupilumab, jeweils bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist.

Die Bewertung ist anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit auf Basis von RCT durchzuführen.

In Abschnitt 4.2.2 sind die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Zielgrößen/Endpunkte, Studientypen) näher spezifiziert.

Vorausgehende Erläuterungen zur vorliegenden frühen Nutzenbewertung von Baricitinib

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) bei der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Baricitinib ist vor dem Hintergrund der rasch fortschreitenden medizinischen Entwicklung und deren Auswirkung auf die Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zu sehen.

Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse

Mit Schreiben vom 29. Mai 2020 nahm der G-BA infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse eine Aufteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen vor [2]. Der G-BA würdigt mit seinem Vorgehen, dass seit 2017 mit Dupilumab ein Arzneimittel zur Verfügung steht, welches im Gegensatz zu den konventionellen Arzneimitteln langfristig und kontinuierlich für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis eingesetzt werden kann.

Im Folgenden wird detaillierter auf die Einzelkomponenten der Fragestellung b eingegangen.

Konzept der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie

Eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie zeichnet sich durch ihre regelmäßige Anwendung bei stabiler Dosierung mit langfristiger Perspektive ohne explizite zeitliche Begrenzung aus. Sie zielt zusätzlich zur Linderung von akuten Symptomen und zur längerfristigen Verbesserung der Lebensqualität auf eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität ab.

Die Anwendung von Baricitinib – in Analogie zu Dupilumab – entspricht dem Behandlungskonzept der dauerhaft/kontinuierlich systemischen Therapie (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Für die Anwendung von Baricitinib und Dupilumab ist jeweils keine explizite zeitliche Begrenzung vorgegeben. Die Arzneimittel sind regelmäßig anzuwenden, jeweils unter Verwendung einer stabilen Dosis.

Charakteristika von Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist

Aufgrund der chronisch-rezidivierenden Natur sowie der Schwere der Erkrankung, welche (gemäß Baricitinib-Zulassungstext) grundsätzlich eine systemische Therapie erforderlich

macht, ist zunächst davon auszugehen, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet *per se* eine dauerhafte/kontinuierliche Anwendung einer systemischen Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b). Weitere Erläuterungen zur Abgrenzung der Teilpopulation a und b finden sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2.

Stellenwert der JAIN Studie und des indirekten Vergleichs mit Dupilumab für die frühe Nutzenbewertung

Der Neubewertung des aktuellen Standes der medizinischen Erkenntnisse durch den G-BA im Mai 2020 vorausgehend war ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet vorgesehen [6]. Basierend auf der vorherigen Festlegung wurde auch die frühe Nutzenbewertung von Dupilumab durchgeführt und abgeschlossen [7].

JAIN Studie

Die Zulassungs-unterstützende JAIN Studie wurde initial für die Health Technology Assessment Verfahren in verschiedenen europäischen Ländern (einschließlich Deutschland) im Rahmen des Baricitinib-Studienprogramms entworfen. Hinsichtlich des Designs der JAIN Studie fand hierzu eine Beratung beim G-BA statt [6]. Die JAIN Studie schloss Patienten ein, für die nach obigen Erläuterungen eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist. In der JAIN Studie wurde in bestmöglicher Annäherung ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime umgesetzt, also die zum damaligen Zeitpunkt vom G-BA festgelegte ZVT. Durch die vom G-BA kürzlich vorgenommene Änderung der ZVT sind basierend auf der JAIN Studie nun nurmehr Aussagen zum medizinischen Nutzen von Baricitinib ggü. einem patientenindividuell optimierten Therapieregime möglich. Dennoch sollen die Ergebnisse aus der JAIN Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens in ihrer Gesamtheit dargestellt werden, einschließlich der Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen (siehe Abschnitte 4.3.1.3 und 4.3.1.3.2), um die aus der JAIN Studie gewonnenen Erkenntnisse angemessen zu würdigen.

Indirekter Vergleich ggü. Dupilumab basierend auf der JAIN Studie und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Direkt vergleichende RCT für Baricitinib gegenüber der ZVT Dupilumab liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1), zumal zum Zeitpunkt der Planung der klinischen Baricitinib-Studien Dupilumab noch nicht zugelassen war. Prinzipiell lassen sich also nur mit einem indirekten Vergleich begrenzte Aussagen zur relativen Effektivität von Baricitinib vs. Dupilumab treffen. Trotz Gemeinsamkeiten im Design zwischen den Baricitinib-Studien und den Dupilumab-Fremdstudien weichen z.B. die präspezifizierten Auswertungsmethoden für die Endpunkte teils erheblich voneinander ab, auch bedingt durch unterschiedliche medizinisch-wissenschaftliche Fragestellungen der Studien. Um dennoch im vorliegenden Dossier zumindest eine orientierende Einschätzung für die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib im Verhältnis zu Dupilumab vornehmen zu können, werden die Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zwischen der JAIN Studie und einer zur JAIN Studie ähnlich-konzipierten Dupilumab-Fremdstudie, der sogenannten Cafe Studie, dargestellt. Aufgrund der methodischen und medizinisch-inhaltlichen Limitationen eignet sich der indirekte Vergleich nicht für eine formale Ableitung des Zusatznutzens von Baricitinib ggü. Dupilumab.

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.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

4.2.2.1 Recherche nach direkt vergleichenden Baricitinib-Studien

Nachfolgend werden in Tabelle 4-5 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der Baricitinib-Studien zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien mit Baricitinib zur Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens (Teilpopulation b)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b) ^a .	Patientenpopulation entspricht nicht der Teilpopulation b.
2	Intervention	Baricitinib gemäß Zulassung.	Intervention bzw. Art der Anwendung abweichend.
3	Vergleichstherapie	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI) gemäß Zulassung.	Abweichende Vergleichstherapie ^b .
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<ul style="list-style-type: none"> Sicherheit 	
5	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen ^c .	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer.
7	Publikationstyp	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 Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide.</p> <p>a: Aufgrund der chronisch-rezidivierenden Natur sowie der Schwere der Erkrankung, welche (gemäß Baricitinib-Zulassungstext) grundsätzlich eine systemische Therapie erforderlich macht, ist zunächst davon auszugehen, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet <i>per se</i> eine dauerhafte/kontinuierliche Anwendung einer systemischen Therapie angezeigt ist. Eine Ausnahme bilden potenziell Patienten der Teilpopulation a, die im Detail in Modul 3A und 4A beschrieben werden.</p> <p>b: Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund. Dieses Ausschlusskriterium greift nur für Studien für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens.</p> <p>c: Bezogen auf die doppelblinde Behandlungsphase.</p>			

Patientenpopulation

Entsprechend der Zulassung von Baricitinib umfasst die Zielpopulation erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [1]. Für die objektivierbare Feststellung des Vorliegens einer mittelschweren bis schweren Ausprägung der Erkrankung sind die von den Fachgesellschaften vorgeschlagenen Schwellenwerte zu berücksichtigen (z.B. IGA ≥ 3, EASI > 15, SCORAD > 40 oder BSA > 10%). Des Weiteren wird eine für den Patienten subjektive Mindestbelastung durch die Erkrankung vorausgesetzt (z.B. DLQI > 10, Juckreiz NRS > 6 [auf einer Skala von 0-10] oder relevante Störung des Nachtschlafs wegen des Juckreizes/Ekzems). Um für eine systemische Therapie infrage zu kommen, ist außerdem festzustellen, ob in der Vergangenheit kein hinreichendes Ansprechen auf topische oder UV Therapien erzielt wurde, keine Aussicht auf Erfolg mit diesen Maßnahmen allein bestünde oder bereits eine erfolglose Anwendung einer indizierten Systemtherapie stattfand [8].

Patienten, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b), sind repräsentativ für die Patienten des gesamten Anwendungsgebiets. Weitere Ausführungen finden sich hierzu in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2.

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen eine Behandlung mit Baricitinib gemäß Fachinformation erfolgte [1].

Die zulassungskonforme, empfohlene Tagesdosis von Baricitinib beträgt 4 mg. Gemäß Zulassung kann Baricitinib allein oder in Kombination mit TCS angewendet werden; auch TCNI können mit Baricitinib kombiniert werden. Die Anwendung von Baricitinib hat regelmäßig zu erfolgen [1].

Die Kombination von Baricitinib mit biologischen Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) oder anderen JAK-Inhibitoren wird nicht empfohlen, da das Risiko eines möglichen additiven immunsuppressiven Effekts nicht ausgeschlossen werden kann. Hinsichtlich der gemeinsamen Anwendung von Baricitinib mit systemischen Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Tacrolimus, Ciclosporin) liegen nur begrenzte Daten vor. Daher ist bei der Anwendung solcher Kombinationen besondere Vorsicht geboten.

Vergleichstherapie

In seiner Niederschrift [3] legt der G-BA Dupilumab – ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCNI – als ZVT für die Teilpopulation b fest.

Dupilumab wird gemäß Fachinformation in einer Anfangsdosis von 600 mg (zwei subkutane Injektionen zu je 300 mg) verabreicht, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion.

Dupilumab kann mit oder ohne TCS angewendet werden. TCNI können auch angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine von Dupilumab abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund.

Zielgrößen/Endpunkte

Gemäß §3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (In Kraft getreten: 08. August 2020) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt vor allem in der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [9].

Für die vorliegende frühe Nutzenbewertung wurden nur Studien berücksichtigt, welche Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit berichten.

Studientyp

Da RCT den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe und der geringsten Ergebnisunsicherheit darstellen, wurden für die vorliegende frühe Nutzenbewertung ausschließlich RCT berücksichtigt.

Studiendauer

Im Rahmen des Beratungsgespräches wurde durch den G-BA festgelegt, dass in der Indikation eine Behandlungsperiode von mindestens einem halben Jahr angemessen ist [6].

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen bzw. keine relevante Zusatzinformation liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Studien, für die keine Ergebnisse vorlagen, sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Studien wurden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

4.2.2.2 Recherche nach Dupilumab-Fremdstudien für indirekten Vergleich (ausgehend von der Baricitinib-Studie JAIN)

Wie in Abschnitt 4.3.1.1.5 beschrieben, ergab die systematische Recherche nach Baricitinib-Studien keine RCT mit einem direkten Vergleich ggü. Dupilumab. Allerdings liegt mit der sogenannten JAIN Studie eine RCT vor, die aufgrund der Studiendauer und des eingeschlossenen Patientenkollektivs mit besonders hohem therapeutischen Bedarf eine Schlüsselrolle für die Nutzenbewertung im nationalen und internationalen Kontext einnimmt (Details der JAIN Studie sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben). Mit Ausnahme des in der JAIN Studie implementierten Kontrollarms einer patientenindividuell optimierten Therapie (die zum damaligen Zeitpunkt festgelegte ZVT, siehe [6]) erfüllt die Studie die erforderlichen Kriterien für den Einschluss in die frühe Nutzenbewertung bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Studiendauer und patientenrelevanter Endpunkte. Mit der kürzlich vorgenommenen Änderung der ZVT lassen die Ergebnisse der JAIN Studie zwar nurmehr Aussagen zum medizinischen Nutzen von Baricitinib ggü. einem patientenindividuell optimierten Therapieregime zu, die JAIN Studie kommt jedoch auch prinzipiell für einen indirekten Vergleich mit Dupilumab-Fremdstudien infrage. Die in der JAIN Studie untersuchte Patientenpopulation (Patienten mit Versagen auf eine vorherige Ciclosporin-Therapie oder Kontraindikation ggü. Ciclosporin) und Vergleichstherapie (patientenindividuell optimiertes Therapieregime) bestimmt dabei die Studienpopulation und die Vergleichstherapie (also den Brückenkomparator) der Dupilumab-Fremdstudie für einen indirekten Vergleich. Hiernach richten sich die entsprechenden Einschlusskriterien zur Auswahl der Dupilumab-Fremdstudien.

Tabelle 4-6 beschreibt die Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der Dupilumab-Fremdstudien für einen indirekten Vergleich zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Fremdstudien mit Dupilumab für einen indirekten Vergleich zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens (Teilpopulation b)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b), und die zuvor auf eine vorherige Behandlung mit Ciclosporin versagt haben (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen ^a .	Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	Dupilumab gemäß Zulassung.	Intervention abweichend.
3	Vergleichstherapie ^b	Placebo + TCS ^c .	Abweichende Vergleichstherapie.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt ^d zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	Studiendauer	20 (± 4) Wochen ^e .	Andere Studiendauer.
7	Publikationstyp	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 Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.

TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); UV: ultraviolett.

a: Bedingt durch die Baricitinib-Studie JAIN müssen Patienten auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen, um eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu gewährleisten.

b: Die Vergleichstherapie ist zugleich der Brückenkompator für den indirekten Vergleich und wird bestimmt durch den Kontrollarm in der Baricitinib-Studie JAIN.

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<p>c: Im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes. In Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie kann das Therapieregime topische Kortikosteroide der Klasse II bis IV (d.h. mittelstark [II] bis sehr stark [IV] wirksame TCS gemäß deutscher Klassifikation), den TCNI Tacrolimus, Therapie mit UV-Licht und systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) beinhalten.</p> <p>d: Auf Studienebene kommen Dupilumab-Fremdstudien für einen indirekten Vergleich in Betracht, welche mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben. Auf Endpunktebene muss im Anschluss bewertet werden, ob die Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte zwischen der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie vergleichbar ist, und somit ein indirekter Vergleich auf Endpunktebene sinnvoll ist.</p> <p>e: Die Anforderung an die Studiendauer richtet sich nach der Interimsanalyse der Baricitinib-Studie JAIN, welche Woche-24-Daten beinhaltet. Es wurde allerdings ein Zeitfenster von 20 ± 4 Wochen erlaubt, um die Chance für die Identifizierung einer geeigneten Dupilumab-Fremdstudie zu erhöhen.</p>		

Patientenpopulation (Teilpopulation b)

Für die Auswahl einer Dupilumab-Fremdstudie ist neben der Eignung für eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie ein vorheriges Versagen auf eine Behandlung mit Ciclosporin oder eine Kontraindikation ggü. Ciclosporin ein weiteres Einschlusskriterium.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime bestehend aus TCS der Klasse II bis IV (gemäß deutscher Klassifikation, d.h. mittelstark [II] bis sehr stark [IV] wirksame TCS), Tacrolimus (topisch), Therapie mit UV-Licht (UVA¹/Schmalband-UVB) und systemischen Kortikosteroiden im Rahmen einer Schubtherapie. Ciclosporin ist kein Bestandteil des Therapieregimes aufgrund der untersuchten Patientenpopulation mit Ciclosporin-Versagen oder -Kontraindikation.

Das patientenindividuell optimierte Therapieregime geht auf die ursprünglich festgelegte ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet zurück [6], bevor Dupilumab als ZVT infolge einer Aufteilung der Zielpopulation für Teilpopulation b festgelegt wurde [2]. Gemäß G-BA ist unter einem patientenindividuell optimierten Therapieregime eine Therapieanpassung sowohl während eines Krankheitsschubs als auch in der chronischen Phase der Erkrankung zu verstehen. Des Weiteren sollen bei Unverträglichkeiten andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen. Das patientenindividuell optimierte Therapieregime kann auch als Hintergrund- bzw. Rescue Therapie begriffen werden, welches mit der Prüfmedikation kombiniert wird [6]. In Studien wird das patientenindividuell optimierte Therapieregime dann zwecks Verblindung im Kontrollarm mit Placebo kombiniert. Bei der Kombination der Prüfmedikation mit den Arzneimitteln aus der obigen Liste ist jeweils die Anwendungsempfehlung gemäß Zulassung zu beachten.

Im Falle von Baricitinib wird die gleichzeitige Anwendung mit immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven systemischen Wirkstoffen nicht empfohlen. Falls also bei unzureichendem Ansprechen auf topische und UV-Therapien eine Therapie-Eskalation mit systemischen

¹ UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.

immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven Rescue Therapien erforderlich wird, ist die Prüfmedikation im Rahmen der klinischen, doppelblind-durchgeführten Studien aus Sicherheitsgründen dauerhaft abzusetzen, und zwar unabhängig vom Behandlungsarm.

Zielgrößen/Endpunkte

Auf Studienebene kommen zunächst Dupilumab-Fremdstudien für einen indirekten Vergleich in Betracht, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben. Auf Endpunktebene muss abschließend geklärt werden, ob die Operationalisierung des untersuchten Endpunkts zwischen der Baricitinib-Studie JAIN und der potenziellen Dupilumab-Fremdstudie ausreichend ähnlich ist, d.h. eine ähnliche Fragestellung beantwortet.

Studientyp

Da RCT den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe und der geringsten Ergebnisunsicherheit darstellen, wurden auch für den indirekten Vergleich ausschließlich RCT berücksichtigt.

Studiendauer

Die Anforderung an die Studiendauer der Dupilumab-Fremdstudien richtet sich nach der aktuellen Interimsanalyse der Baricitinib-Studie JAIN, welche Woche-24-Daten beinhaltet. Es wurde ein Zeitfenster von 20 ± 4 Wochen gewählt, um die Chance für die Identifizierung einer geeigneten Dupilumab-Fremdstudie zu erhöhen und um damit die Durchführung eines indirekten Vergleichs zu erlauben.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen bzw. keine relevante Zusatzinformation liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienstatus

Laufende und abgeschlossene Fremdstudien, für die keine Ergebnisse vorlagen, sowie rekrutierende und frühzeitig abgebrochene Fremdstudien wurden nicht berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1

und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu der oben genannten Fragestellung wurde am 17.08.2020 in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und der Cochrane Library durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferanzahl resultierend aus dem Indikations- und Interventionsblock wurde auf einen RCT-Filter verzichtet.

Ergänzend zu der Suche in den o.g. Datenbanken wurde zur Identifikation möglicher Dupilumab-Fremdstudien für einen indirekten Vergleich eine Handsuche durchgeführt.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-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 nach RCT zu der oben genannten Fragestellung wurde entsprechend der oben genannten Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal und EU ClinicalTrials Register durchgeführt. Des Weiteren wurden für die identifizierten RCT nach Einträgen mit Ergebnisberichten in den Datenbanken der EMA und dem AMIS gesucht.

Die detaillierte Suchstrategie für jedes einzelne Studienregister ist im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde für das zu bewertende Arzneimittel zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien eine Suche 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 Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Wenn anhand des Titels oder des Abstracts keine eindeutige Entscheidung getroffen werden konnte, wurde der Volltext beschafft, gesichtet und die Entscheidung anhand des Volltextes getroffen. Der Ausschlussgrund wurde bei im Volltext gesichteten Treffern dokumentiert.

Die Selektion erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

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.

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Baricitinib-Studie JAIN (Abschnitt 4.3.1.1.5 und 4.3.2.1.1.5) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden, wenn möglich, die Angaben aus dem Studienprotokoll (Clinical Study Protocol [CSP]), dem Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan [SAP]) und dem Studienbericht (Clinical Study Report [CSR]) sowie aus Vollpublikationen zu den Studien miteinander verglichen.

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da sich die frühe Nutzenbewertung auf RCT beschränkte, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst.

Gemäß VerFO wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. 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. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 werden die in Abschnitt 4.3.1.1.5 bzw. Abschnitt 4.3.2.1.1.5 als relevant identifizierten RCT auf Basis der Angaben der Studienunterlagen, weiterführender Analysen bzw. der als relevant identifizierten Quellen für die Dupilumab-Fremdstudien beschrieben.

Informationen zu den eingeschlossenen Studien werden anhand der CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Items 2b bis 14 in Anhang 4-E beschrieben.

Der Patientenfluss in der jeweiligen RCT wird gemäß CONSORT-Flow-Chart im Anhang 4-E 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.

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

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

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

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.

Die für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Baricitinib-Studie JAIN und Dupilumab-Fremdstudie Cafe werden bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben.

Für Details des Designs der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 bzw. Abschnitt 4.3.2.1.2.

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die JAIN Studie (für ausgewählte Parameter erfolgte die Gegenüberstellung zur Dupilumab-Fremdstudie Cafe, sofern für diese die entsprechenden Daten zur Verfügung standen):

Demografische Daten

- Geschlecht
- Alter inkl. Alterskategorien
- Gewicht und Body Mass Index
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline:

- Zeit seit der Diagnose der atopischen Dermatitis (AD)
- Alter bei Diagnosestellung
- Validated Investigator's Global Assessment (vIGA) Score
- EASI Score
- SCORAD Score
- Von AD betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA])
- ADSS (Item 2) Score
- PGI-S-AD Score
- POEM Score
- Itch NRS Score
- Skin Pain NRS Score
- HADS Subscores für Angst und Depression
- DLQI Total Score

Für Details der Messinstrumente zur Erhebung der Krankheitsschwere, siehe Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1.

Hervorgehoben wird hier der validierte (v)IGA für die Bewertung des Schweregrads der atopischen Dermatitis auf einer Skala von 0 bis 4 Punkten durch den Arzt. Der vIGA wurde vom pU in Kollaboration mit Experten aus den akademischen Wissenschaften und der Industrie entwickelt [10].

Vorthérapien und begleitende Thérapien

- Vorthérapie mit topischer, systemischer und UV-Thérapie
- Zusammenfassung der Vorgeschichte zur Anwendung von oder Kontraindikationen ggü. Ciclosporin
- Begleitende Arzneimittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis im Rahmen des patientenindividuell optimierten Thérapieregimes

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden gemäß §3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der VerFO die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen [9]. Die im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in der JAIN Studie sind in Tabelle 4-7 zusammengefasst (für die grau hervorgehobenen Endpunkte liegen öffentlich verfügbare Ergebnisse aus der Dupilumab-Fremdstudie Cafe vor, welche sich aufgrund der jeweils zugrunde liegenden Operationalisierung und damit adressierten Fragestellung am ehesten mit den jeweiligen Ergebnissen aus der JAIN Studie vergleichen ließen; für Details zum indirekten Vergleich, siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Tabelle 4-7: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt – Messinstrument Operationalisierung	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
JAIN	ja	ja	ja	ja
Gesamtmortalität	•			
EASI-Ansprechen – Eczema Area and Severity Index (EASI) Anteil der Patienten mit EASI-Ansprechen getrennt nach EASI 75 und EASI 90		•		
SCORAD-Ansprechen – SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) Anteil der Patienten mit SCORAD-Ansprechen getrennt nach SCORAD 75 und SCORAD 90		•		
Patientenberichtete Symptomatik – Patient Oriented Eczema Measure (POEM) Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) ^a		•		
Schlafstörungen – Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS) Veränderung des ADSS (Item 2) von Baseline		•		
Patientenberichtete Krankheitsschwere – Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis				

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Endpunkt – Messinstrument				
Operationalisierung				
(PGI-S-AD)				
Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline		•		
Juckreiz – Itch NRS				
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) ^b		•		
Hautschmerzen – Skin Pain NRS				
Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) ^c		•		
Depressive und ängstliche Symptomatik – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)				
Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$ ^d		•		
Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$ ^d				
Gesundheitszustand – European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D)				
Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline		•		
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität – 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)				
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$)			•	
Krankheitsbezogene Lebensqualität – Dermatology Life Quality Index (DLQI)				
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI (0; 1) ^e			•	
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE)				
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse				
Anteil der Patienten mit UE nach PT und SOC ^f				•
Anteil der Patienten mit UE nach AESI ^g				•
<p>ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; AESI: Adverse Event of Special Interest; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>a: Für Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline (POEM Population).</p> <p>b: Für Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline (Itch NRS Population).</p> <p>c: Für Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline</p>				

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Endpunkt – Messinstrument				
Operationalisierung				
(Skin Pain NRS Population).				
d: Für Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst bzw. Depression $\geq 8,0$ zu Baseline (HADS Anxiety bzw. Depression Population).				
e: Für Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline (DLQI Population).				
f: Auf Basis der Häufigkeit des Auftretens.				
g: Gemäß JAIN Studienprotokoll und statistischem Analyseplan [11; 12].				
Ergänzende Endpunkte sind in dieser Tabelle nicht dargestellt, sondern werden in den jeweiligen Operationalisierungstabellen gesondert aufgeführt.				
Die Erläuterungen in dieser Tabelle beziehen sich ausschließlich auf die Baricitinib-Studie JAIN.				
Auswertungen der grau hervorgehobenen Endpunkte aus der Baricitinib-Studie JAIN wurden den jeweils am nächsten kommenden Auswertungen der entsprechenden Endpunkte in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe gegenübergestellt.				

Erläuterung zu verwendeten Messinstrumenten, Variablen, Endpunkten sowie zur Patientenrelevanz

Im Folgenden werden die Messinstrumente, Endpunkte bzw. deren Operationalisierung sowie die Patientenrelevanz der entsprechenden Endpunkte beschrieben. Der Begriff der Patientenrelevanz gibt hierbei an „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, oder ob sie oder er überlebt“ [13].

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die für die Darstellung des medizinischen Nutzens von Baricitinib herangezogenen JAIN Studie. Die im indirekten Vergleich gegenübergestellten Endpunkte aus der JAIN Studie und Dupilumab-Fremdstudie Cafe werden in Abschnitt 4.2.5.6 spezifiziert.

Mortalität

Gesamt mortalität

Die Gesamt mortalität ist sowohl durch den G-BA als auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als patientenrelevanter Endpunkt bei der frühen Nutzenbewertung von medikamentösen Interventionen akzeptiert.

Die Bedeutung des Endpunkts Gesamt mortalität kann für das Anwendungsgebiet atopische Dermatitis als gering angesehen werden.

Details zum Endpunkt Gesamt mortalität finden sich in Tabelle 4-30.

Morbidität

EASI-Ansprechen – Eczema Area and Severity Index (EASI)

Endpunkte ermittelt anhand des EASI werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14].

Der EASI ist ein validiertes Instrument zur objektiven Erhebung des Schweregrades der atopischen Dermatitis [15]. Er bildet sowohl die flächenhafte Ausdehnung als auch die Intensität der Hautveränderungen ab. Insgesamt werden bei der Bewertung vier verschiedene Anzeichen der atopischen Dermatitis berücksichtigt:

- Erythem
- Ödem/Papelbildung
- Abschürfung
- Lichenifikation

Die Intensität der vier klinischen Anzeichen wird vom Prüfarzt jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten bewertet (0 [keine], 1 [gering], 2 [mittel], 3 [stark]) und erfolgt getrennt nach vier anatomischen Regionen (Kopf und Hals, Rumpf, Arme, Beine). Zusätzlich wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche prozentual zur Gesamtkörperoberfläche geschätzt. Die erhobenen Einzelscores werden dann zum EASI Score verrechnet. Hierbei werden die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich stark gewichtet.

Der EASI kann Werte zwischen 0 und maximal 72 annehmen, wobei höhere Werte ein schwereres Krankheitsbild anzeigen.

Von zentraler Bedeutung für den Therapieerfolg ist die Linderung der Anzeichen und Symptome der Erkrankung. Als objektivierbarer Behandlungserfolg wird derzeit ein um $\geq 75\%$ bzw. $\geq 90\%$ reduzierter EASI Score (kurz: EASI 75 bzw. EASI 90) im Vergleich zu Therapiebeginn gewertet [14].

Entsprechend wurden folgende Operationalisierungen des Endpunkts EASI-Ansprechens herangezogen:

- Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen
- Anteil der Patienten mit EASI 90-Ansprechen

Details zu den Operationalisierungen der Endpunkte ermittelt anhand des EASI finden sich in Tabelle 4-33 (direkter Vergleich) und Tabelle 4-133 (indirekter Vergleich).

SCORAD-Ansprechen – SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)

Endpunkte basierend auf dem SCORAD werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14].

Der SCORAD ist ein weiteres validiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis [16; 17]. Neben der objektiven, flächenhaften Ausdehnung und Intensität der Hautveränderungen berücksichtigt der SCORAD zusätzlich die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit. Die Intensität der Hautveränderungen wird für die folgenden sechs charakteristischen Anzeichen der atopischen Dermatitis bewertet:

- Erythem
- Ödem/Papelbildung
- Nässen/Krustenbildung
- Hautabschürfung
- Lichenifikation
- Haut-Trockenheit

Die Intensität der jeweiligen klinischen Anzeichen wird vom Prüfarzt auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) angegeben. Außerdem beurteilt der Prüfarzt das flächenhafte Ausmaß der Hautveränderungen.

Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten drei Tage werden jeweils von den Patienten selbst auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) bewertet. Die Scores werden aufaddiert zu einem Wert von maximal 20.

Aus den drei Komponenten (flächenhafte Ausdehnung und Intensität der Hautveränderungen sowie Symptome) des SCORAD wird ein Score berechnet, wobei die drei Komponenten unterschiedlich gewichtet werden. Der SCORAD nimmt Werte zwischen 0 und 103 an; ein hoher Score entspricht hierbei einem hohen Krankheitsschweregrad.

In Analogie zum EASI wird ein SCORAD 75- bzw. ein SCORAD 90-Ansprechen als patientenrelevantes Therapieziel gewertet [14].

Entsprechend wurden folgende Operationalisierungen des Endpunkts SCORAD-Ansprechen herangezogen:

- Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen
- Anteil der Patienten mit SCORAD 90-Ansprechen

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte ermittelt anhand des SCORAD finden sich in Tabelle 4-39.

Patientenberichtete Symptomatik – Patient Oriented Eczema Measure (POEM)

Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik ermittelt anhand des POEM werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14].

Der POEM ist ein validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung der Symptomatik bei atopischer Dermatitis [18]. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens der folgenden sieben Anzeichen und Symptome der atopischen Dermatitis innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst:

- Juckreiz
- Schlafstörungen
- Blutungen der Haut
- Nässende Haut
- Rissige Haut
- Schuppige Haut
- Trockene/raue Haut

Die Häufigkeit wird anhand einer Likert-Skala erhoben (Score 0 [kein Tag], Score 1 [1 – 2 Tage], Score 2 [3 – 4 Tage], Score 3 [5 – 6 Tage], Score 4 [jeder Tag]).

Es wird ein Score gebildet, der Werte zwischen 0 und 28 annehmen kann. Ein hoher Wert entspricht hierbei einer schweren Symptomatik.

Für den POEM wurde der kleinste klinisch relevante Unterschied (minimal important difference [MID]) von 4,0 Punkten in den jeweiligen Baricitinib-Studien prädefiniert. Diese MID lehnt sich an die Berechnung von Schram et al. an [19]. Entsprechend wurde folgende Operationalisierung des Endpunkts patientenberichtete Symptomatik herangezogen:

- Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte ermittelt anhand des POEM finden sich in Tabelle 4-45 (direkter Vergleich) und in Tabelle 4-137 (indirekter Vergleich).

Schlafstörungen – Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS)

Die Schlafqualität bei Patienten mit atopischer Dermatitis kann – bedingt durch den Juckreiz – erheblich beeinträchtigt sein [20]. Endpunkte zur Schlafqualität werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14].

Bei der Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS) handelt es sich um ein vom pU entwickeltes und validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Ausmaßes der Juckreiz-bedingten Beeinträchtigung der Schlafqualität [21]. Es besteht aus den folgenden drei Items (Fragen), welche sich jeweils auf die letzte Nacht beziehen:

- Schwierigkeit beim Einschlafen (Item 1)
- Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens (Item 2)
- Schwierigkeit beim Wiedereinschlafen (Item 3)

Die Fragen nach den jeweils Juckreiz-bedingten Schwierigkeiten beim Einschlafen und beim Wiedereinschlafen werden auf einer 5 Punkte Likert-Skala bewertet (von 0 [überhaupt nicht] bis 4 [sehr schwierig]). Die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens aufgrund des Juckreizes wird durch die Auswahl von „0- bis 29-mal“ beurteilt.

Jedes der drei Items wird individuell bewertet, ein Gesamtscore wird nicht gebildet.

Folgende Operationalisierung des Endpunkts Schlafstörung wurde herangezogen:

- Veränderung des ADSS (Item 2) ggü. Baseline

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte ermittelt anhand des ADSS finden sich in Tabelle 4-51.

Patientenberichtete Krankheitsschwere – Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis (PGI-S-AD)

Endpunkte zur Selbsteinschätzung der Krankheitsschwere sind als patientenrelevant zu bewerten [22].

Das Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis (PGI-S-AD) Instrument dient der Einschätzung der Schwere der Krankheit durch den Patienten. Die Bewertung wird durch die Beantwortung folgender Frage vorgenommen:

„Wie würden Sie Ihre gesamten Symptome der Neurodermitis in den letzten 24 Stunden bewerten?“.

Es gibt insgesamt fünf Antwortkategorien, die von „keine Symptome“ (1) bis „schwer“ (5) reichen.

Aufgrund des Fehlens einer validierten MID für den PGI-S-AD wurde im vorliegenden Nutzendossier die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges' g herangezogen:

- Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline

Details der Operationalisierung des Endpunkts basierend auf dem PGI-S-AD finden sich in Tabelle 4-56.

Juckreiz – Itch NRS

Das Leitsymptom der atopischen Dermatitis ist ein starker Juckreiz, welcher einen hohen Leidensdruck bei den Patienten erzeugen kann [23]. Juckreiz wird vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [6; 7].

Die Itch NRS ist ein validiertes und sensibles Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes durch den Patienten. Die Patienten geben durch Einkreisen eines ganzzahligen Wertes auf einer horizontalen numerischen Skala (NRS) von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) den stärksten Juckreiz der letzten 24 Stunden an. Eine niedrige Punktzahl spiegelt dementsprechend eine niedrige Schwere eines Juckreizes wider. Eine Reduktion um $\geq 4,0$ Punkte (MID) in der Itch NRS wird in der Literatur und vom G-BA als klinisch relevante Verringerung des Juckreizes beschrieben bzw. anerkannt [24; 25].

Entsprechend wurde folgende Operationalisierung des Endpunkts Juckreiz herangezogen:

- Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)

Details zu ergänzenden und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte basierend auf der Itch NRS finden sich in Tabelle 4-61 (direkter Vergleich) und in Tabelle 4-141 (indirekter Vergleich).

Hautschmerzen – Skin Pain NRS

Zusätzlich zum Juckreiz spielen Hautschmerzen für Patienten mit atopischer Dermatitis eine wichtige Rolle hinsichtlich der Frage nach Behandlungszielen und Symptomkontrolle [26]. Endpunkte zu Hautschmerzen werden auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [6].

Bei der auf dem Konzept einer numerischen Bewertungsskala basierenden Skin Pain NRS handelt es sich um ein Instrument zur Bewertung der Gesamtschwere des Hautschmerzes

innerhalb der letzten 24 Stunden durch den Patienten selbst [27]. Die Skin Pain NRS zeigt die Einschätzung dieser Empfindungen an, indem der Patient die Gesamtschwere der Hautschmerzen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt auf einer horizontalen numerischen Skala von 0 (keine Hautschmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Hautschmerzen) angibt. Da bislang keine validierten Messinstrumente zur Beurteilung der Hautschmerzen bei atopischer Dermatitis zur Verfügung standen, entwickelte und validierte der pU diese Bewertungsskala [28]. Eine Verbesserung der Hautschmerzen um $\geq 4,0$ Punkte wird als klinisch relevant angesehen [27]. Folglich wurde folgende Operationalisierung des Endpunkts Hautschmerzen herangezogen:

- Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$)

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte ermittelt anhand der Skin Pain NRS finden sich in Tabelle 4-67.

Ängstliche und depressive Symptomatik – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Patienten mit atopischer Dermatitis weisen eine erhöhte Vulnerabilität für Depressions- und Angsterkrankungen auf. Dies könnte u.a. auf ein erhöhtes Stress-Niveau und auf mögliche psychosoziale Belastungen zurückzuführen sein [29]. Endpunkte zu Depression und Angst sind als patientenrelevant anzusehen.

Die validierte Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erfasst die patientenberichtete Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptomatik während der vergangenen Woche [30; 31]. Der Fragebogen besteht aus einem Angst- und einem Depressions-Subscore. Der Angst-Subscore umfasst Kategorien zu Nervosität, Befürchtungen und Sorgen, motorische Anspannung und Entspannungsdefizite sowie Panikattacken; der Depressions-Subscore beinhaltet Kategorien zu Freudlosigkeit, Antriebsarmut und Interessenverlust. Beide Subskalen bestehen jeweils aus sieben Items (Fragen). Pro Frage gibt es vier Antwortkategorien (0 – 3). Der Wertebereich für die Subskalen umfasst entsprechend jeweils 0 – 21.

Ein HADS Subscore für Angst und Depression von jeweils $\geq 8,0$ Punkte zeigt an, dass eine klinisch relevante Angst- bzw. Depressionssymptomatik vorliegt [32; 33]. Entsprechend wurde folgende Operationalisierung der Endpunkte ängstliche und depressive Symptomatik herangezogen:

- Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte ermittelt anhand des HADS finden sich in Tabelle 4-73.

Gesundheitszustand – EQ-5D

Endpunkte zum Gesundheitszustand werden vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [14].

Der European Quality of Life – 5 Dimensions, 5 Level (EQ-5D-5L) (im Folgenden kurz: EQ-5D) ist ein etablierter, validierter indikationsübergreifender Patientenfragebogen, der zur Messung des Gesundheitszustandes eingesetzt wird und aus zwei Komponenten besteht: den EQ-5D Utility Items und der EQ-5D VAS. Im vorliegenden Dossier wird ausschließlich die seitens des IQWiG akzeptierte EQ-5D VAS dargestellt. Diese beinhaltet die Bewertung des Gesundheitszustands durch den Patienten auf einer VAS, wobei die Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (0 mm) bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (100 mm) reicht.

Folgende Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand wurde herangezogen:

- Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen des Endpunkts Gesundheitszustand ermittelt anhand der EQ-5D VAS finden sich in Tabelle 4-79.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden zum einen generische, indikationsunabhängige, zum anderen krankheitsbezogene Messinstrumente verwendet. Im vorliegenden Dossier wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des generischen Fragebogens SF-36 sowie des krankheitsbezogenen Fragebogens DLQI erhoben.

Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind per se patientenrelevant und werden vom G-BA als solches anerkannt [9].

Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität. In der JAIN Studie wurde die SF-36 Acute Version verwendet, welche auf einem 1-wöchigen Erinnerungszeitraum basiert. Der Fragebogen besteht aus acht Domänen mit insgesamt 36 Items. Die acht Domänen beinhalten:

- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Emotionale Rollenfunktion
- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperlichen Schmerz
- Psychisches Wohlbefinden
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Vitalität

Die acht Domänen können zudem in zwei übergeordnete Summenscores, die jeweils vier Domänen zusammenfassen, aufgeteilt werden: den Summenscore körperliche Gesundheit (Physical Component Summary [PCS]) und den Summenscore psychische Gesundheit (Mental Component Summary [MCS]). Dabei umfasst der Summenscore körperliche Gesundheit die Domänen der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, des körperlichen Schmerzes sowie der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung. Der Summenscore psychische Gesundheit umfasst die Domänen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion sowie psychisches Wohlbefinden.

Für die Domänen- und Summenscores kann jeweils eine Punktzahl von 0 – 100 erreicht werden, wobei eine niedrigere Punktzahl eine schlechtere Lebensqualität anzeigt. Demzufolge zeigt eine Zunahme im SF-36 Score eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an.

Die im statistischen Analyseplan der JAIN Studie prädefinierten MID für den MCS und PCS wurden ebenfalls im vorliegenden Dossier verwendet [34]:

- Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS Scores ($\geq 3,8$)
- Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS Scores ($\geq 4,6$)

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte basierend auf dem SF-36 finden sich in Tabelle 4-84.

Krankheitsbezogene Lebensqualität – Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Der G-BA erkennt den Endpunkt Lebensqualität ermittelt anhand des DLQI als patientenrelevant an [7].

Der validierte DLQI stellt ein krankheitsbezogenes und weitläufig genutztes Lebensqualitäts-Messinstrument für dermatologische Patienten dar [35; 36]. Der DLQI besteht aus zehn Fragen (Items), die sich auf Beeinträchtigungen der befragten Personen in den vergangenen sieben Tagen beziehen und vom Patienten selbst beantwortet werden. Der DLQI bildet sechs Domänen ab:

- Symptome und Befinden
- Tägliche Aktivitäten
- Freizeit
- Arbeit und Schule
- Persönliche Beziehungen
- Behandlung

Als Antwortmöglichkeiten stehen dabei folgende Optionen zur Verfügung: „überhaupt nicht“ (= 0 Punkte), „ein bisschen“ (= 1 Punkt), „ziemlich“ (= 2 Punkte) und „sehr“ (= 3 Punkte). Abweichend vom zuvor beschriebenen Antwortschema ist in der siebten Frage („Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen sieben Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?“) eine binäre Auswahlmöglichkeit („ja“ [3 Punkte] bzw. „nein“ mit nachfolgender Abstufung „ziemlich“, „ein bisschen“, „überhaupt nicht“) gegeben.

Der DLQI Total Score berechnet sich durch die Aufsummierung der in jeder Domäne erzielten Punkte und kann Werte zwischen 0 und 30 Punkten annehmen. Je höher die errechnete Punktzahl, desto stärker ist die krankheitsbedingte Lebensqualität beeinträchtigt.

Als optimales Therapieziel kann ein DLQI Total Score von 0 oder 1 Punkt (DLQI [0; 1]) angesehen werden, indikativ für eine kaum oder nicht (mehr) beeinträchtigte Lebensqualität durch die Hauterkrankung [37].

Im vorliegenden Dossier wird eine kaum oder nicht beeinträchtigte krankheitsbezogene Lebensqualität in folgender Operationalisierung herangezogen:

- Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1

Details zu den herangezogenen Operationalisierungen der Endpunkte ermittelt anhand des DLQI finden sich in Tabelle 4-91.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt und gefordert, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen.

Definition der Sicherheitsvariablen

Unerwünschtes Ereignis

Ein UE wird definiert als jedes auftretende, nicht beabsichtigte Ereignis oder jedwede Verschlechterung eines existierenden medizinischen Zustands eines Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Ein solches UE steht nicht zwangsläufig in kausalem Zusammenhang mit der Anwendung des betreffenden Arzneimittels. Ein UE kann daher jegliches unbeabsichtigte und unerwartete Anzeichen (z.B. abnormale Laborwerte), Symptom oder eine vorübergehende Erkrankung in Verbindung mit der Anwendung eines zugelassenen oder in der Prüfung befindlichen Arzneimittels sein, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht.

Unerwünschte Ereignisse wurden mittels des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1 oder höher) klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst. Die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, werden entsprechend ihrer Behandlung dargestellt.

Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis

Ein UE wurde als unter der Behandlung auftretend gewertet (Treatment Emergent Adverse Event [TEAE]), wenn es nach Behandlungsbeginn bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Prüfmedikation erstmalig auftrat oder sich verschlechterte [38].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Baricitinib wurden nur Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) berücksichtigt, welche im Folgenden verkürzt als UE bezeichnet werden.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ein SUE wurde definiert als jegliches UE der Studie, das eine der folgenden Konsequenzen nach sich zog:

- Tod,
- die Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts,
- eine lebensbedrohliche Situation (d.h. unmittelbares Risiko zu versterben),
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität,
- eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führte, aber im Ermessen des medizinischen Fachpersonals als schwerwiegend einzuschätzen ist.

Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Mittels dieser Auswertung wurden alle Abbrüche jeglicher Prüfmedikation vor Beendigung der Studie erfasst, welche aufgrund eines UE auftraten.

Individuelle unerwünschte Ereignisse***Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

Zusätzlich zur Darstellung jeglicher (S)UE wurden individuelle UE nach SOC und PT analysiert. Diese wurden der VerFO folgend auf Basis der Häufigkeit ihres Auftretens ausgewählt [9]:

- UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- Schwere UE und SUE, welche bei mindestens 5% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm aufgetreten sind.

Da die Fallzahl pro Behandlungsarm jeweils < 100 Patienten betrug, sind solche UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm aufgetreten sind, bereits durch den ersten Punkt in der obigen Liste abgedeckt. Gleiches gilt für schwere UE und SUE.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) ausgewertet. Diese waren im JAIN Studienprotokoll wie folgt prädefiniert [11]:

- Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE])
- Hepatische Ereignisse (Behandlungsabbruch aufgrund hepatischer Ereignisse und schwerwiegende hepatische Ereignisse)
- Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktische Reaktion und Angioödem
- Gastrointestinale Perforation
- Tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie oder andere peripher venöse Thrombose
- Arterielle thromboembolische Ereignisse
- Malignitäten

Infektionen nach SOC und PT waren ebenfalls als AESI präspezifiziert. Nachdem diese bereits durch die Auswertung der UE nach SOC und PT abgedeckt sind, werden sie im vorliegenden Dossier nicht nochmalig im Rahmen der AESI-Auswertung dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse aus der Gruppe der MACE, der tiefen Venenthrombosen, pulmonalen Embolien oder anderer peripherer venöser Thrombosen und der arteriellen thromboembolischen Ereignisse wurden durch ein verblindetes Komitee in regelmäßigen Zeitintervallen adjudiziert [11].

Im Folgenden werden die im Dossier dargestellten AESI kurz beschrieben:

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse waren definiert als:

- Kardiovaskulär bedingter Todesfall
- Myokardinfarkt (MI)
- Schlaganfall

Hepatische Ereignisse

Auf die Auswertung von Leberwerten (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Bilirubin und alkalische Phosphatase) wurde in der vorliegenden frühen Nutzenbewertung verzichtet, da eine Erhöhung von Leberwerten nicht von unmittelbarer Patientenrelevanz ist.

Folgende patientenrelevante hepatische Ereignisse wurden für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- Hepatische Ereignisse oder Leber-Laborwerte, die zu einem Behandlungsabbruch führten
- Schwerwiegende hepatische Ereignisse

Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktische Reaktion und Angioödem

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach Standardized MedDRA Queries (SMQ) 20000214 identifiziert, anaphylaktische Reaktionen nach SMQ 20000021 und Angioödeme nach SMQ 20000024. Es wurden jeweils die Broad Terms für die Auswertung herangezogen.

Gastrointestinale Perforation

Die Identifikation von Ereignissen, die potenziell im Zusammenhang mit gastrointestinalen Perforationen standen, basierte auf SMQ 20000107.

Venöse und pulmonal – arterielle thromboembolische Ereignisse

Venöse thromboembolische Ereignisse umfassten die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie und andere periphere Venenthrombosen.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

Für Details der Auswertung der arteriellen thromboembolischen Ereignisse, siehe SAP der JAIN Studie [12].

Malignitäten

Maligne Erkrankungen wurden über die SMQ 20000194 identifiziert.

Für Details der für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogenen Endpunkte zur Sicherheit siehe Tabelle 4-97.

Statistische Auswertungen

Die Beschreibung der statistischen Methoden in den folgenden Absätzen bezieht sich ausschließlich auf die Baricitinib-Studie JAIN. Für eine Diskussion der verwendeten statistischen Methodik in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe, siehe Anhang 4-E.

Statistische Analysen in der frühen Nutzenbewertung – Allgemein

Die statistischen Analysen wurden mittels SAS[®] Enterprise Guide (Version 7.15) durchgeführt.

Das Signifikanzniveau der statistischen Tests betrug zweiseitig 5,0%.

Werte binärer Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurden deskriptiv als Anteile und in Prozent zusammengefasst.

Die Analyse binärer Wirksamkeitsendpunkte erfolgte mittels generalisierter linearer Modelle (für OR logit link=logistische Regression, für RR log link, für RD identity link) mit Kovariablen für Region, Krankheitsschwere (vIGA) zu Baseline, Baseline-Wert der entsprechenden Variable und Behandlung. Um Konvergenzprobleme bei (potenziell) geringen Besetzungszahlen zu adressieren, wurde bei der Berechnung des OR die Firth's Korrektur verwendet. Im Fall der Berechnung der RR und RD wurde bei Nicht-Konvergieren der Modelle sukzessive zunächst die Kovariable für Region zu zwei Kategorien zusammengefasst (Europa/Andere), bei erneutem Nicht-Konvergieren die Kovariable Region aus dem Modell entfernt. Falls erforderlich wurden in einem letzten Schritt die Faktoren vIGA zu Baseline sowie Baseline-Wert aus dem Modell entfernt, wodurch nur noch Behandlung in den Modellen verblieb. Der Ausschluss von Kovariablen wurde in den jeweiligen Ergebnistabellen vermerkt. Für den Behandlungsarmvergleich wurden RR, OR und RD mit den assoziierten 95%-KI und p-Werten aus den oben beschriebenen Modellen hergeleitet. Falls mit den Modellen trotz Reduktion der Kovariablen kein Ergebnis erzielt werden konnte (v.a. wegen zu geringer Besetzungszahlen), wurde dies als nicht berechenbar (n.b.) in den Ergebnistabellen angegeben.

Werte der kontinuierlichen Variablen wurden deskriptiv als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (Standard Deviation [SD]) zusammengefasst.

Für die Analyse kontinuierlicher Endpunkte wurde ein Modell mit gemischten Effekten (MMRM) verwendet. Das Modell enthielt Kovariablen für Behandlung, Krankheitsschwere (vIGA) zu Baseline, Visite und Interaktion Behandlung mit Visite als feste kategorische Effekte, sowie Baseline-Wert und Interaktion Baseline-Wert mit Visite als feste kontinuierliche Effekte [12]. In den MMRM Modellen wurden unstrukturierte Kovarianzmatrizen verwendet. Erst bei Konvergenzproblemen wurde auf strukturierte Kovarianzmatrizen zurückgegriffen. Das MMRM Modell wurde verwendet, um in den Behandlungsarmen die Veränderungen ggü. Baseline (Δ Least Squares [LS] Mean) und Behandlungsdifferenzen zwischen diesen Veränderungen (Δ Differenz) sowie Hedges' g (standardisierte Mittelwertdifferenz) und zugehörige 95%-KI und p-Werte zu berechnen. Falls mit den Modellen kein Ergebnis erzielt werden konnte (v.a. wegen Konvergenzproblemen), wurde dies als nicht berechenbar (n.b.) in den Ergebnistabellen vermerkt.

Die Variablen Itch NRS Score, ADSS, Skin Pain NRS und PGI-S-AD wurden über ein ePRO Diary täglich erhoben. Für die Auswertung wurden diese jeweils wochenweise zusammengefasst. Das MMRM Modell enthielt daher anstatt der Visite und den dazugehörigen Interaktionen die Kovariable Woche.

Für die Analysen jeglicher (S)UE, Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und individueller UE wurde innerhalb der Behandlungsarme der Anteil der Patienten in Prozent bestimmt. RR, OR, RD und p-Wert wurden aus generalisierten linearen Modellen (für OR logit link=logistische Regression, für RR log link und für RD identity link) mit Behandlung als Kovariable bestimmt. Um Konvergenzprobleme bei (potenziell) geringen Besetzungszahlen zu

adressieren, wurde bei der Berechnung des OR die Firth's Korrektur verwendet. Falls mit den Modellen kein Ergebnis erzielt werden konnte (v.a. wegen zu geringen Besetzungszahlen), wurde dies als nicht berechenbar (n.b.) in den Ergebnistabellen vermerkt.

In allen statistischen Analysemodellen umfasste die Kovariable Behandlung alle vier Behandlungsarme (Placebo + TCS, Baricitinib 1 mg + TCS, Baricitinib 2 mg + TCS, Baricitinib 4 mg + TCS), wie auch im JAIN Studienbericht beschrieben [38].

Zensierung und Umgang mit Studienabbrechern sowie fehlenden Werten

Für die frühe Nutzenbewertung wurden solche Patienten zensiert, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten (z.B. aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. Einnahme einer systemischen Rescue Therapie). Werte von Patienten, die als Rescue Therapie stark oder sehr stark wirksame TCS oder UV-Therapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt des Rescues nicht zensiert, da diese Patienten unmittelbar (im Falle der stark/sehr stark wirksamen TCS) bzw. zu einem späteren Zeitpunkt (im Falle der UV-Therapie) die Einnahme der Prüfmedikation fortsetzen konnten. Dieser Ansatz war im JAIN SAP präspezifiziert und wurde als sekundäre Zensierung bezeichnet [12].

Ziel der Analysen der binären Wirksamkeitsendpunkte war es, die Effektivität für die initial zugewiesene Behandlung zu testen. Daher wurden Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten (siehe sekundäre Zensierung) bzw. Patienten mit fehlenden Werten, als Nicht-Ansprecher imputiert (NRI).

Um die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten v.a. nach dauerhaften Absetzen der Prüfmedikation (siehe sekundäre Zensierung) in den binären Responder-Analysen zu prüfen, wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt (für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Für kontinuierliche Endpunkte wurden Werte nach dauerhaftem Absetzen der Prüfmedikation als fehlend angenommen (nach der sekundären Zensierung). Die durchgeführte MMRM-Analyse nimmt an, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvisite sich so verhalten hätten wie entsprechende Patienten, die beobachtet werden konnten.

Die Annahmen der NRI-Analyse für binäre Endpunkte und der MMRM-Analyse für kontinuierliche Endpunkte sind unterschiedlich: Im Falle der NRI ist die Annahme, das dauerhafte Absetzen der Prüfmedikation sei einem Nicht-Ansprechen gleichzusetzen (NRI); im Falle der MMRM ist die Annahme, das dauerhafte Absetzen der Prüfmedikation sei nicht aufgetreten. Auf Ebene der untersuchten Variablen (z.B. EASI Score, Itch NRS Score, etc.) können sich die Ergebnisse aus beiden Analysen ergänzen und ggf. die Aussagesicherheit für die Ableitung des Zusatznutzens erhöhen.

Analysepopulationen

Die Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der JAIN ITT Population durchgeführt, falls nicht anders spezifiziert.

Endpunktanalysen zu den Zielgrößen Mortalität und Sicherheit wurden in der Safety Population durchgeführt.

Endpunkte ermittelt anhand des Itch NRS, Skin Pain NRS, POEM und DLQI

Die Endpunkte bzgl. der Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$), der Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) und des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) sowie des Erreichens eines DLQI (0; 1) und eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils $< 8,0$ wurden in spezifischen Subpopulationen ausgewertet. In diesen Subpopulationen wurden solche Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die zu Baseline bereits die Ansprechkriterien erfüllten bzw. der Baseline-Wert das Erreichen des Ansprechkriteriums ausschloss (siehe Tabelle 4-8). Die Responder-Analysen in den jeweiligen Subpopulationen erlauben eine adäquate Interpretierbarkeit der Anteile der Patienten mit einem Ansprechen, da die Grundvoraussetzung für ein Ansprechen ist, dass die jeweiligen Symptome zu Baseline in entsprechender Ausprägung vorliegen.

Tabelle 4-8: Übersicht über die zur Nutzenableitung herangezogenen Endpunkte, die in spezifischen Subpopulationen analysiert wurden (JAIN Studie)

Endpunkt (Operationalisierung)	Subpopulation	Definition
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)	POEM Population	Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)	Itch NRS Population	Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline
Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$)	Skin Pain NRS Population	Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline
Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$	HADS Anxiety Population	Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst $\geq 8,0$ zu Baseline
Erreichen eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$	HADS Depression Population	Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Depression $\geq 8,0$ zu Baseline
Erreichen eines DLQI (0; 1)	DLQI Population	Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline
DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; NRS: Numeric Rating Scale; POEM: Patient Oriented Eczema Measure.		

Die Auswertung dieser Endpunkte in der ITT Population wird im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse

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

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

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

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde jeweils nur eine relevante RCT identifiziert (Baricitinib-Studie JAIN und Dupilumab-Fremdstudie Cafe). Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen wurden auf Basis der JAIN Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib ggü. eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes durchgeführt. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich durchgehend auf die JAIN Studie.

Um für die binären Responder-Analysen die Robustheit der Effekte bezüglich fehlender Daten v.a. nach dauerhaftem Absetzen der Prüfmedikation (sekundäre Zensierung) zu prüfen, wurden für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses Kaplan-Meier (KM)-Analysen (im Dossier auch als Ereigniszeitanalyse bezeichnet) durchgeführt und die daraus abgeleitete kumulative Inzidenz (1-KM) dargestellt. Zusätzlich wurden Cox-Modelle (Cox proportional hazards model) mit einem Faktor für Behandlung verwendet. Aus diesen wurde die Hazard Ratio (HR) sowie das assoziierte 95%-KI bestimmt. Zur Beurteilung der Annahme eines proportionalen Hazards können die kumulativen Inzidenzen bzgl. Besonderheiten untersucht werden, wie z.B. die Überschneidung der Kurven. Für Patienten, die bereits das zu untersuchende Ereignis zu Baseline aufwiesen, wurde die Zeit bis zum Ereignis auf 0,5 Tage gesetzt, die Patienten wurden also nicht zensiert. Patienten, welche die Studie bis Woche 24

abbrachen, ohne vorher das jeweilige Ansprechen erreicht zu haben, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert. Ereigniszeitanalysen erlauben insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Prüfmedikation dauerhaft absetzten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Die Endpunkte bzgl. der Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$), der Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) und des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) sowie des Erreichens eines DLQI (0; 1) und eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils $< 8,0$ wurden in der Hauptanalyse in spezifischen Subpopulationen ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Auswertung dieser Endpunkte in der ITT Population wird im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Hierbei wurden die Patienten, die bereits zu Baseline das Ansprechkriterium erfüllten, als Non-Responder gewertet. Dies führt zu einer teils erheblichen Unterschätzung des therapeutischen Ansprechens und erschwert dadurch die Abschätzung der reell erreichbaren Ansprechraten. Daher ist die medizinisch-wissenschaftliche Aussagekraft dieser Analysen stark limitiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Die Ergebnisse aus der Baricitinib-Studie JAIN wurden für die Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren analysiert. Potenziell variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests untersucht.

Subgruppenanalysen wurden gemäß des IQWiG-Methodenpapiers nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie ≥ 10 Patienten umfasste und bei binären Variablen ≥ 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einer der Subgruppenkategorien auftraten [13].

Im Rahmen des Dossiers für die frühe Nutzenbewertung wurden für folgende, im SAP prädefinierte Merkmale, Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Körpergewicht (< 60 vs. ≥ 60 bis < 100 vs. ≥ 100 kg)
- Body Mass Index (< 25 vs. ≥ 25 bis < 30 vs. ≥ 30 kg/m²)
- Krankheitsschwere zu Baseline (vIGA Score 3 vs. 4)
- Vortherapie mit TCNI (ja vs. nein)
- Systemische Vortherapie (ja vs. nein)
- Region (Europa vs. andere)

In der Anlage II zum 5. Kapitel der VerFO sind Analysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Ländereffekten vorgegeben [9].

Statistische Methodik

Zur Beurteilung des Vorliegens einer potenziellen Interaktion für binäre Wirksamkeitsendpunkte wurden generalisierte lineare Modelle (basierend auf log link für RR), mit Kovariablen für den Baseline-Wert der entsprechenden Variablen, vIGA zu Baseline, Behandlung, Subgruppe sowie für die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung verwendet, wobei die p-Werte der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe berichtet

wurden. Im Falle von Konvergenzproblemen wurde das Modell vereinfacht und die Faktoren Baseline-Wert und vIGA zu Baseline aus dem Modell entfernt. Für Sicherheitsendpunkte wurde ebenfalls ein generalisiertes lineares Modell (basierend auf log link für RR) verwendet, welches nur die Kovariablen für Behandlung, Subgruppe sowie für die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung enthielt.

Innerhalb der Subgruppen wurde in den Behandlungsarmen für diese binären Endpunkte der Anteil der Patienten (absolut und in Prozent) angegeben. Für den Behandlungsarmvergleich (und soweit die Besetzungszahlen es zuließen) wurde innerhalb der Subgruppen das zugehörige RR und RD sowie 95%-KI mit p-Wert aus einfachen generalisierten linearen Modellen mit nur einer Kovariable für Behandlung bestimmt (log link für RR=logistische Regression, identity link für RD). Für OR wurde eine entsprechende einfache logistische Regression angewendet. Um Konvergenzprobleme bei (potenziell) geringen Besetzungszahlen zu adressieren, wurde bei der Berechnung des OR die Firth's Korrektur verwendet.

Für die nicht im JAIN SAP präspezifizierten Subgruppenanalysen kontinuierlicher Endpunkte wurde das in Abschnitt 4.2.5.2 angeführte MMRM Modell modifiziert. Als Kovariablen wurden vIGA zu Baseline, Baseline-Wert der entsprechenden Variablen, Behandlung, Visite und Subgruppe in das Modell aufgenommen sowie die folgenden Interaktionen: zwischen Visite und Behandlung, zwischen Subgruppe und Behandlung, zwischen Subgruppe und Visite, sowie zwischen Subgruppe, Behandlung und Visite. Der aus der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung resultierende p-Wert wurde als Indikator für das Vorliegen einer potenziellen Effektmodifikation herangezogen.

Bei Konvergenzproblemen wurde vIGA zu Baseline aus dem Modell entfernt. Bei Konvergenzproblemen von wöchentlich analysierten Werten (v.a. ADSS Item 2 und PGI-S-AD), wurde vIGA zu Baseline im Modell behalten, aber nur die Werte zu Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 in das Modell aufgenommen. Diese Wochen entsprachen den Zeitpunkten der Studienvisiten.

Innerhalb der Subgruppen wurden die in Abschnitt 4.2.5.2 angeführten MMRM Modelle vereinfacht und enthielten als Kovariable Baseline-Wert, Behandlung, Visite, sowie die Interaktion zwischen Visite und Behandlung und die Interaktion zwischen Visite und Baseline-Wert. Falls im obigen Modell anstelle von wöchentlich erhobenen Werten (v.a. für ADSS 2 und PGI-S-AD), nur Werte zu Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 in das Modell aufgenommen wurden, wurden auch nur diese innerhalb der Subgruppenmodelle verwendet. Auch hier wurde in den Behandlungsarmen Veränderungen ggü. Baseline (Δ LS Mean) und Behandlungsarm-Differenzen zwischen diesen Veränderungen (Δ Differenz) sowie Hedges' g (standardisierte Mittelwertdifferenz) und die zugehörigen 95%-KI und p-Werte aus diesen Modellen bestimmt.

Falls sich mit den Subgruppenmodellen kein Ergebnis berechnen ließ (v.a. wegen zu geringen Besetzungszahlen oder Konvergenzproblemen), wurde dies als nicht berechenbar (n.b.) in den Ergebnistabellen vermerkt. Lag für binäre oder kontinuierliche Endpunkte ein Interaktions-p-Wert (siehe Abschnitt 4.2.5.2) von $< 0,05$ für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen

vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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).

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

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

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

Wie aus Abschnitt 4.3.1.1.5 ersichtlich, liegt keine direkt vergleichende RCT für Baricitinib ggü. der vom G-BA festgelegten ZVT Dupilumab vor. Daher wird auf einen indirekten Vergleich unter Verwendung des patientenindividuell optimierten Therapieregimes als Brückenkomparator zurückgegriffen.

Baricitinib-Studie JAIN und Dupilumab-Fremdstudie Cafe – Brückenkomparator

Die Identifizierung der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe erfolgte über die zuvor beschriebene systematische Recherche und Studienselektion (siehe Abschnitt 4.2.2).

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

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

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

In der Baricitinib-Studie JAIN wird Baricitinib in der zulassungskonformen Dosierung in Kombination mit TCS im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und Rescue Therapie (im Dokument vereinfachend als TCS bezeichnet) verglichen mit TCS allein (für Details zur Hintergrund- und Rescue Therapie in der JAIN Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Dupilumab-Fremdstudie Cafe wurde Dupilumab in der zulassungskonformen Dosierung ebenfalls mit einem patientenindividuell optimierten Therapieregime kombiniert (in der Quelle [39] verkürzt als BKGRD [Hintergrund bzw. Background]±Rescue bezeichnet) und gegen BKGRD±Rescue allein verglichen (für Details zur BKGRD±Rescue in der Cafe Studie, siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). In beiden Studien wird bzw. wurde im Kontrollarm das patientenindividuell optimierte Therapieregime zwecks Verblindung mit Placebo kombiniert.

Die Umsetzung des patientenindividuell optimierten Therapieregimes stimmt in der JAIN Studie und in der Cafe Studie in wesentlichen Punkten überein. Unterschiede zwischen den Studien bestehen u.a. hinsichtlich der Anwendung von TCS vor der Randomisierung: In der JAIN Studie fand eine 14-tägige TCS-Auswaschphase statt, während in der Cafe Studie eine TCS-Standardisierung durchgeführt wurde, d.h. eine standardisierte Behandlung aktiver Läsionen. In der doppelblinden Behandlungsperiode wurde in der Cafe Studie die Hintergrund-Therapie mit mittelstarken TCS nach einem vorab festgelegten Algorithmus in festen Zeitintervallen angepasst, wohingegen in der JAIN Studie keine prädefinierten Zeitpunkte für die Entscheidung über eine Therapieanpassung vorgesehen waren.

Vorgehen zur Auswahl geeigneter Endpunkte für den indirekten Vergleich

Die Auswahl geeigneter Endpunkte für den indirekten Vergleich erfolgte über die Vergleichbarkeit der verwendeten Analysepopulationen, der Art der Endpunkte bzw. der zugehörigen, verwendeten Messinstrumente, sowie über die Vergleichbarkeit der Fragestellung und der zugrundeliegenden Auswertungsmethodik. Wie auch bei der Studienrecherche und -selektion diente hier die Baricitinib-Studie JAIN jeweils als richtungsweisende Referenz.

Erläuterung zu den Anforderungen an die Auswertungsmethodik zur Beantwortung der Fragestellung b

Die gewählte Auswertungsmethodik für binäre Wirksamkeitsendpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung von Baricitinib trägt den beiden folgenden grundsätzlichen Aspekten zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 Rechnung: zum einen dem Baricitinib-Behandlungskonzept gemäß Fachinformation und zum anderen der Bewertung der Kausalität des Behandlungseffekts. Das Baricitinib-Behandlungskonzept sieht gemäß Fachinformation u.a. eine Kombination von Baricitinib mit TCS zur Verbesserung der Wirksamkeit von Baricitinib vor. Eine gleichzeitige Anwendung von Baricitinib mit systemischen immunsuppressiven oder -modulatorischen Arzneimitteln wird dagegen nicht empfohlen [1].

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, wurden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse solcher Auswertungen binärer Wirksamkeitsendpunkte in der JAIN Studie dargestellt, in die alle beobachtbaren Werte von Patienten eingingen, die zum entsprechenden Zeitpunkt unter Behandlung mit der Prüfmedikation standen. Auch bei Anpassung der Hintergrundtherapie mit

mittelstark wirksamen TCS oder bei Durchführung einer Rescue Therapie mit stark/sehr stark wirksamen TCS gingen die beobachtbaren Werte in die Analyse ein, da diese Art der Therapie-Anpassung nicht zu einem Absetzen der Prüfmedikation führte. Sobald eine systemische Rescue Therapie erforderlich wurde, musste die Prüfmedikation in allen Behandlungsarmen aus Sicherheitsgründen abgesetzt werden, also auch im Kontrollarm aufgrund der verblindeten Studiendurchführung. Für binäre Wirksamkeitsendpunkte wurden betroffene Patienten mittels NRI als Nicht-Ansprecher gewertet. Dieser Auswertungsansatz wurde als sekundäre Zensierung bezeichnet (Zensierung nach Absetzen der Prüfmedikation), in Abgrenzung zur primären Zensierung, in der die Anwendung jeglicher Art von Rescue Therapie (also auch die Anwendung stark/sehr stark wirksamer TCS) eine Zensierung und Imputation mit NRI nach sich zog.

Nach Auffassung des pU stellt in der vorliegenden Nutzenbewertung die sekundäre Zensierung die Methode der Wahl dar, da hiermit dem allgemeinen Behandlungskonzept der Prüfmedikation gemäß Fachinformation entsprochen wird. Dagegen ist der Wechsel von der Prüfmedikation auf eine systemische Rescue Therapie nicht mehr Teil des Behandlungskonzepts und wird daher als Nicht-Ansprechen gewertet. Würden beobachtbare Werte der Patienten auch nach dem Therapiewechsel in die Auswertung eingehen, würden die Effekte bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit teils oder sogar im hohen Maße auf die Rescue Therapie zurückzuführen sein. Damit wäre die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse im Kontext der Nutzenbewertung für die Prüfmedikation deutlich erschwert, da die Ergebnisse durch die Anwendung der systemischen Rescue Therapie, die explizit nicht Bestandteil des gemäß Fragestellung untersuchten Behandlungskonzepts ist, verfälscht würden.

Nach bestem Wissen des pU liegt keine öffentlich verfügbare Auswertung für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe vor, welche exakt der sekundären Zensierung in der JAIN Studie entspräche. Es liegt jedoch eine Auswertung vor, die nach Auffassung des pU der sekundären Zensierung in der JAIN Studie am nächsten kommt: In diese Analyse gehen zwar alle beobachtbaren Werte unabhängig von der Art der verabreichten Rescue Therapie ein, es erhielten aber insgesamt nur wenige Patienten eine systemische Rescue Therapie [39]. Darüber hinaus wurden Patienten mit fehlenden Werten als Nicht-Ansprecher gewertet [40]. Die Verfügbarkeit der Ergebnisse aus dieser Art der Auswertung bestimmte daher auch die Wahl der Endpunkte, welche in den indirekten Vergleich eingingen.

Ausgewählte Endpunkte

Die binären Wirksamkeitsendpunkte EASI 75-Ansprechen, Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) und Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) (jeweils in Woche 16) wurden für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher herangezogen, da sie sowohl hinsichtlich der Art des Endpunkts bzw. des verwendeten Messinstruments und der Auswertungsmethodik als zwischen den Studien hinreichend ähnlich erschienen (siehe vorheriger Abschnitt).

Andere Wirksamkeitsendpunkte, wie z.B. zu Hautschmerzen und juckreizbedingten Schlafstörungen, wurden dagegen auf Ebene der untersuchten Variablen als nicht ausreichend vergleichbar bewertet. Auch die Verwendung unterschiedlicher Analysepopulationen oder

MID führte zur Nicht-Berücksichtigung von Endpunkten einschließlich von Endpunkten zur Lebensqualität.

Hinsichtlich der Endpunkte zur Sicherheit ergaben die Ergebnisse aus einer Machbarkeitsprüfung, dass die verfügbaren Sicherheitsdaten für Dupilumab nicht vergleichbar sind, und ein adjustierter indirekter Vergleich damit keine verlässlichen Aussagen liefern würde und die Gefahr von fehlerhaften Interpretationen zu hoch wäre [41].

Statistische Methodik

Indirekter Vergleich nach Bucher

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt. Folgende binären Endpunkte wurden analysiert:

- EASI 75-Ansprechen
- Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)
- Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)

Da die doppelblinde Behandlungsperiode in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe nur 16 Wochen betrug, wurde für die Baricitinib-Studie JAIN der entsprechende Zeitpunkt für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis wurden OR, RR und RD mit den zugehörigen Vertrauensbereichen und p-Werten jeweils separat für die JAIN Studie und die Cafe Studie bestimmt (Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS und Dupilumab + BKGRD±Rescue vs. Placebo + BKGRD±Rescue) [42]. Der indirekte Vergleich nach Bucher [43] erfolgte über den Brückenkomparator, um die adjustierten OR, RR und RD (Baricitinib 4 mg + TCS vs. Dupilumab + BKGRD±Rescue) mit den jeweiligen Vertrauensbereichen und p-Werten zu erhalten. Für OR und RR wurden Vertrauensbereiche mittels Log-Transformation hergeleitet. Anders als im direkten Vergleich wurden für den indirekten Vergleich die OR, RR und RD nicht aus Modellen bestimmt.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Qualitativer indirekter Vergleich

Die Gesamtmortalität und Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe wurden deskriptiv gegenübergestellt.

Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

Die Ähnlichkeit der beiden eingeschlossenen Studien wurde auf Ebene der Patientenpopulation anhand demografischer und krankheitsspezifischer Patientencharakteristika geprüft. Auf Studienebene wird bereits über die Einschlusskriterien für potenzielle Dupilumab-Fremdstudien eine grundlegende Ähnlichkeit zur Baricitinib-Studie JAIN vorausgesetzt. Details im Studiendesign, wie die Umsetzung der Vergleichstherapie

(Brückenkomparator) oder Auswertungsmethoden für Endpunkte, wurden teilweise bereits oben diskutiert.

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 4-9: 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
JAHG	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 22.03.2017	Placebo + TCS ^b , Baricitinib 2 mg + TCS ^b , Baricitinib 4 mg + TCS ^b
J AHL	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 17.01.2019	Placebo, Baricitinib 1 mg, Baricitinib 2 mg, Baricitinib 4 mg
J AHM	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 23.01.2019	Placebo, Baricitinib 1 mg, Baricitinib 2 mg, Baricitinib 4 mg
J AHN	ja	ja	laufend	Studiendauer: 104 Wochen Datenschnitt für Interimsanalyse ^c : 02.07.2019	Placebo + TCS ^d , Baricitinib 1 mg + TCS ^d , Baricitinib 2 mg + TCS ^d , Baricitinib 4 mg + TCS ^d
J AIY	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 16 Wochen Finaler Datenschnitt ^a : 13.08.2019	Placebo + TCS ^e , Baricitinib 2 mg + TCS ^e , Baricitinib 4 mg + TCS ^e
J AIN	ja ^f	ja	laufend	Studiendauer: 52 Wochen Datenschnitt für Interimsanalyse ^g : 28.11.2019	Placebo + TCS ^h , Baricitinib 1 mg + TCS ^h , Baricitinib 2 mg + TCS ^h , Baricitinib 4 mg + TCS ^h
J AIW	ja ^f	ja	laufend	Studiendauer: 104 Wochen	Placebo, Baricitinib 1 mg,

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Datenschnitt für Interimsanalyse: 17.12.2019	Baricitinib 2 mg
<p>PDE-4: Phosphodiesterase Typ 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide.</p> <p>a: Der Datenschnitt bezieht sich auf die gesamte Studiendauer von 16 Wochen (doppelblind, placebokontrolliert).</p> <p>b: Mittelstark wirksames Triamcinolon (0,1%).</p> <p>c: Der Datenschnitt enthält Wirksamkeits- bzw. Sicherheitsdaten über 36 bzw. bis zu 52 Wochen aus der doppelblinden, placebokontrollierten Phase für Patienten, die aus den Studien JAHN und JAHM in die JAHN Studie eingeschlossen wurden, sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten über 24 Wochen aus der offenen Phase für Patienten, die direkt in die JAHN Studie eingeschlossen wurden ohne vorherige Teilnahme an einer der anderen Baricitinib-Studien.</p> <p>d: Schwach und mittelstark wirksame TCS wurden angeboten, die Anwendung stärker wirksamer TCS war erlaubt, falls keine ausreichende Verbesserung unter der vorherigen Therapie auftrat. TCNI (Tacrolimus und Pimecrolimus) und der topische PDE-4 Inhibitor Crisaborol waren, wo zugelassen, anstelle von TCS in Bereichen erlaubt, in denen die Applikation von TCS vom Prüfarzt als nicht geeignet eingestuft wurde. Die Verwendung war auf problematische Bereiche, wie z.B. Gesicht, Nacken, Hautfalten, Genitalbereich etc. limitiert.</p> <p>e: Siehe Fußnote d mit geringen Modifikationen.</p> <p>f: Supportive Studie.</p> <p>g: Der Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse nach 24 Wochen (doppelblind, placebokontrolliert).</p> <p>h: Siehe Fußnote d mit geringen Modifikationen (für Details, siehe Tabelle 4-16).</p> <p>Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich jeweils auf die doppelblinde kontrollierte Behandlungsphase der entsprechenden Studien.</p>					

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

Die Information hat den Stand 17.08.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine von Dupilumab abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund für potenziell relevante Studien.

Die Zulassungs-unterstützende JAIN Studie wurde unter Berücksichtigung der besonderen Anforderungen der Health Technology Assessment Verfahren in verschiedenen europäischen Ländern (einschließlich Deutschland) im Rahmen des Baricitinib-Studienprogramms entworfen. In der JAIN Studie wurde in bestmöglicher Annäherung ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime umgesetzt, also die zum damaligen Zeitpunkt festgelegte ZVT.

Durch die kürzlich vorgenommene Änderung der ZVT sind basierend auf der JAIN Studie nun nurmehr Aussagen zum medizinischen Nutzen von Baricitinib ggü. einem patientenindividuell optimierten Therapieregime möglich. Dennoch sollen die Ergebnisse aus der JAIN Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens in ihrer Gesamtheit dargestellt werden, um die aus der JAIN Studie gewonnenen Erkenntnisse angemessen zu würdigen. Daher wird die JAIN Studie in den folgenden Abschnitten als relevante Studie deklariert.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung ^a der Studie
JAHG	Zweckmäßige Vergleichstherapie – Zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der geforderten ZVT Dupilumab. Studiendauer – Die Studiendauer entspricht nicht der geforderten Dauer von ≥ 24 Wochen.
J AHL	Zweckmäßige Vergleichstherapie – Zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der geforderten ZVT Dupilumab. Studiendauer – Die Studiendauer entspricht nicht der geforderten Dauer von ≥ 24 Wochen.
JAHM	Zweckmäßige Vergleichstherapie – Zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der geforderten ZVT Dupilumab. Studiendauer – Die Studiendauer entspricht nicht der geforderten Dauer von ≥ 24 Wochen.
JAHN	Zweckmäßige Vergleichstherapie – Zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der geforderten ZVT Dupilumab. Sonstiges – Langzeitextensionsstudie aus verschiedenen Zulassungsstudien. Es findet eine Re-Randomisierung statt, so dass die ursprüngliche Behandlungsarmzuteilung aufgebrochen wurde.
JAIY	Zweckmäßige Vergleichstherapie – Zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der geforderten ZVT Dupilumab. Studiendauer – Die Studiendauer entspricht nicht der geforderten Dauer von ≥ 24 Wochen.
JAIW	Zweckmäßige Vergleichstherapie – Zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der geforderten ZVT Dupilumab. Intervention – Dosierung entspricht nicht der empfohlenen Tagesdosis.
Berücksichtigung für die Darstellung des medizinischen Nutzens	
JAIN ^b	<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht der geforderten ZVT Dupilumab.</i>
<p>ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Die Nichtberücksichtigung bezieht sich primär auf Studien, die im vorliegenden Dossier weder für die Bewertung des medizinischen Nutzens noch des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden.</p> <p>b: Aufgrund der kürzlich erfolgten Aufteilung der Zielpopulation und damit einhergehenden Änderung der ZVT von ursprünglich einem patientenindividuell optimierten Therapieregime für das gesamte Anwendungsgebiet zu Dupilumab in Teilpopulation b werden die Ergebnisse aus der JAIN Studie nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, jedoch für die Beschreibung des medizinischen Nutzens. Daher ist die für die Bewertung des medizinischen Nutzens eine von Dupilumab abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund.</p>	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine von Dupilumab abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund für potenziell relevante Studien.

Zur Relevanz der JAIN Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.1.1.

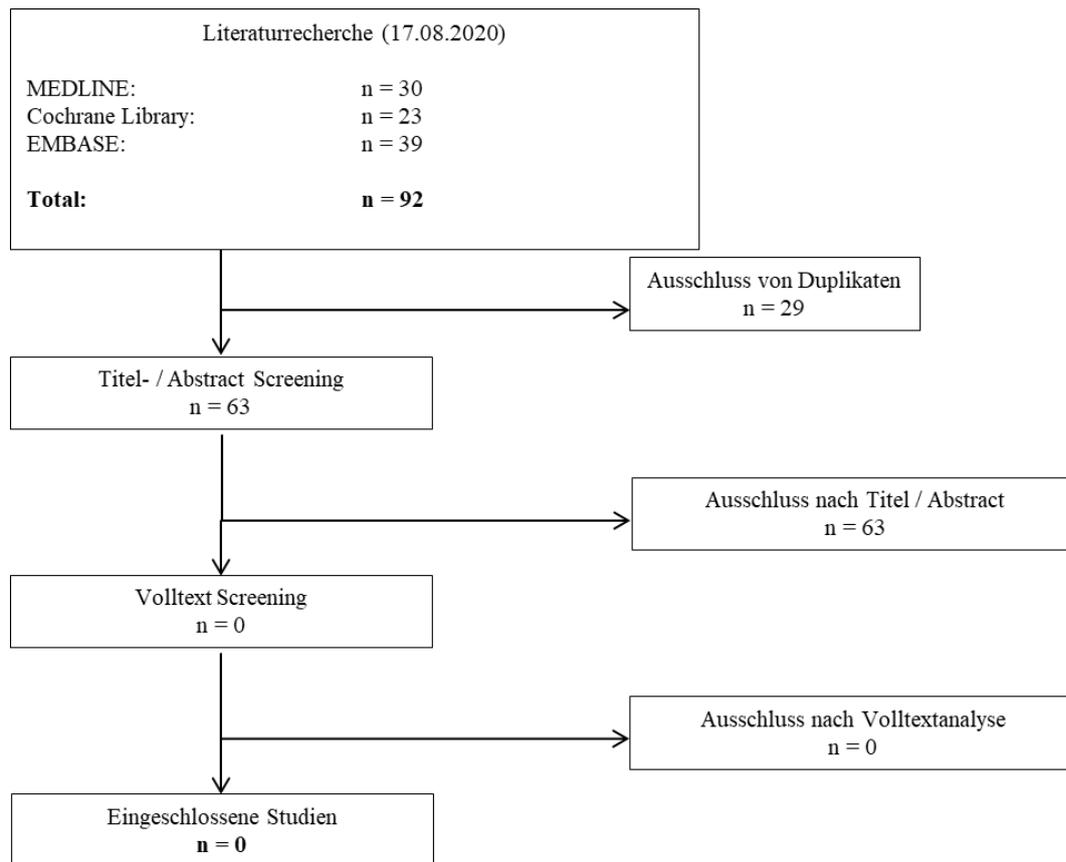


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 92 Treffer in den Datenbanken erzielt und anhand von Titel und Abstract bewertet. Über die bibliografische Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge wurden mit der entsprechenden Studienregisterrecherche abgeglichen und im Title-/Abstract Screening ausgeschlossen, wenn diese in der Studienregisterrecherche vorhanden waren. Es konnten keine Treffer für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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 4-9) 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-E.

[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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine von Dupilumab abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund für potenziell relevante Studien.

Zur Relevanz der JAIN Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.1.1.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
JAIN ^b	Clinicaltrials.gov: NCT 03428100 [44] EU-CTR: Eudra CT 2017-004574-34 [45] ICTRP: JapicCTI 183961 [46] Euctr2017-04574-34 [47], NCT 03428100 [48]	ja	nein	laufend

EU-CTR: EU Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

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.

b: In der Baricitinib-Studie JAIN wird Baricitinib in Kombination mit TCS im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und Rescue Therapie (im Dokument vereinfachend als TCS bezeichnet) verglichen mit TCS allein (in Kombination mit Placebo). Aufgrund der kürzlich erfolgten Aufteilung der Zielpopulation und damit einhergehenden Änderung der ZVT von ursprünglich einem patientenindividuell optimierten Therapieregime für das gesamte Anwendungsgebiet zu Dupilumab in Teilpopulation b werden die Ergebnisse aus der JAIN Studie nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, jedoch für die Beschreibung des medizinischen Nutzens. Zudem wird die JAIN Studie für einen indirekten Vergleich mit einer Dupilumab-Fremdstudie herangezogen.

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 Information hat den Stand 17.08.2020.

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 4-9) 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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Auf der Homepage des G-BA wurden zu der für diese Nutzenbewertung relevanten Studie keine ergänzenden Informationen gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 Information hat den Stand 17.08.2020.

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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine von Dupilumab abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund.

Zur Relevanz der JAIN Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.1.3.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) ^e						
JAIN	ja	ja	nein	ja [38]	ja [44-48]	nein
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Aufgrund der kürzlich erfolgten Aufteilung der Zielpopulation und damit einhergehenden Änderung der ZVT von ursprünglich einem patientenindividuell optimierten Therapieregime für das gesamte Anwendungsgebiet zu Dupilumab in Teilpopulation b werden die Ergebnisse aus der JAIN Studie nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, jedoch für die Beschreibung des medizinischen Nutzens. Die Ergebnisse zur Bewertung des medizinischen Nutzens werden in ihrer Gesamtheit dargestellt, um die aus der JAIN Studie gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib im Vergleich zu einem patientenindividuell optimierten Therapieregime angemessen zu würdigen. Zudem wird die JAIN Studie für einen indirekten Vergleich mit einer Dupilumab-Fremdstudie herangezogen.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Im folgenden Abschnitt 4.3.1 wird die Baricitinib-Studie JAIN, eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie, dargestellt. Die Ergebnisse dienen der Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib ggü. einem patientenindividuell optimierten Therapieregime. Zudem wird die JAIN Studie für einen indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.1 herangezogen.

Tabelle 4-14: Übersicht zu Tabellen des Studiendesigns und der Studienpopulation – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/Analyse	JAIN
Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	Tabelle 4-15
Charakterisierung der Interventionen	Tabelle 4-16
Studiendesign der JAIN Studie	Abbildung 4-2
Patientendisposition	Tabelle 4-17
Übersicht der Anzahl der Patienten in den Subpopulationen	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-18
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-1
Demografische Charakterisierung	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-19
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-2
Übersicht über die Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-20
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-3
Übersicht über Begleiterkrankungen	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-21
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-4
Übersicht über Vortherapien für atopische Dermatitis	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-22
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-5
Zusammenfassung der Vorgeschichte zur Anwendung oder Kontraindikation von Ciclosporin	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-23
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-6
Übersicht über die Behandlungsdauer mit der Prüfmedikation	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-24
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-7
Arzneimittel als Bestandteil der Hintergrundtherapie und Rescue Therapie	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-25
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-8
Zeitlicher Verlauf der Anwendung von jeglicher Rescue Therapie	
Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS ^a	Tabelle 4-26
Alle Behandlungsarme	Anhang 4-G-Tabelle 4-9
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).	
a: Vergleich der gemäß Zulassung empfohlenen Dosierung von Baricitinib und Kontrollarm, für diese Nutzenbewertung relevanter Vergleich.	

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT JAIN 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
JAIN	RCT, Phase 3, doppelblind, parallel, placebokontrolliert ^a , multizentrisch.	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die ein Therapie- versagen auf Ciclosporin aufweisen oder eine Unverträglichkeit oder Kontra- indikation ggü. Ciclosporin haben.	Baricitinib 4 mg + TCS-Arm (n = 92) ^b Baricitinib 2 mg + TCS-Arm (n = 185) ^c Baricitinib 1 mg + TCS-Arm (n = 93) ^d Placebo + TCS-Arm (n = 93) ^e	Periode 1: Screening und Baseline (-8 bis -35 Tage vor Visite 2) Periode 2: doppelblinde placebokontrollierte Behandlungsphase (52 Wochen; Visite 2 bis 14) ^f Periode 3: doppelblinde placebokontrollierte Langzeit- Verlängerungsphase (52 Wochen; Visite 14 bis 22) ^g Periode 4: Überbrückungs- Verlängerungsphase (bis zu 96 zusätzliche Wochen) Periode 5: Post- Treatment Follow-Up (4 Wochen; Visite 801)	Diese Studie wird in 14 Ländern (Österreich, Belgien, Brasilien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Schweiz, Großbritannien) durchgeführt.	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 16; Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Endpunkte ermittelt anhand des SCORAD, POEM, Itch NRS, Skin Pain NRS, ADSS, PGI-S-AD; HADS, EQ-5D VAS, SF-36, DLQI sowie Endpunkte zur Sicherheit
ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; AESI: Adverse Event of Special Interest; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der randomisierten Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term;						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); UV: ultraviolett; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>a: In Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie beinhaltet ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime folgende Arzneimittel: topische Kortikosteroide der Klasse II bis IV (d.h. mittelstark [II] bis sehr stark [IV] wirksame TCS gemäß deutscher Klassifikation), Tacrolimus (topisch), Therapie mit UV-Licht (UVA^h/Schmalband-UVB), systemische Kortikosteroide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie), Ciclosporin und Dupilumab [3].</p> <p>b: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhalten die Patienten Placebo 1 mg und Placebo 2 mg.</p> <p>c: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhalten die Patienten Placebo 1 mg und Placebo 4 mg.</p> <p>d: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhalten die Patienten Placebo 2 mg und Placebo 4 mg.</p> <p>e: Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhalten die Patienten Placebo 1 mg, Placebo 2 mg und Placebo 4 mg.</p> <p>f: In Periode 2 fand nach 24 Wochen eine geplante Interimsanalyse mit Datenbankschluss am 28. November 2019 statt. Für die frühe Nutzenbewertung werden die Woche-24-Daten vorgelegt, da diese den im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erforderlichen Studienzeitraum von mindestens einem halben Jahr widerspiegeln.</p> <p>g: Periode 3 enthält eine Substudie für eine geplante Dosisreduktion. Patienten können in Abhängigkeit ihres Ansprechens auf die Therapie in den vorherigen Studienperioden in diese Substudie eingeschlossen werden.</p> <p>h: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen.</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bari 4 mg + TCS-Arm ^a	Bari 2 mg + TCS-Arm ^b	Bari 1 mg + TCS-Arm ^b	Placebo + TCS-Arm	Angaben zum patientenindividuell optimierten Therapieregime
JAIN	<ul style="list-style-type: none"> • Bari 4 mg + • Placebo 1 mg + • Placebo 2 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Bari 2 mg + • Placebo 1 mg + • Placebo 4 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Bari 1 mg + • Placebo 2 mg + • Placebo 4 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo 1 mg + • Placebo 2 mg + • Placebo 4 mg 	<p>Patientenindividuell optimiertes Therapieregime in allen Behandlungsarmen: Hintergrundtherapie und Rescue Therapie (vereinfachend TCS abgekürzt):</p> <p><u>Hintergrundtherapie</u></p> <p>Tägliche Anwendung von Hautpflegemitteln (sog. Basispflege oder auch Basistherapie).</p> <p>Hintergrundtherapie von aktiven Läsionen ^c:</p> <p>Anwendung von Triamcinolon 0,1% Creme (oder eines vergleichbaren mittelstark wirksamen TCS) täglich (Klasse V bis VII nach WHO, Klasse II nach deutscher Klassifikation).</p> <p>Nach Erreichen eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbilds, Wechsel zu Hydrocortison 2,5% Creme oder eines vergleichbaren schwach wirksamen TCS für 7 Tage, dann Absetzen der TCS.</p> <p>Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit TCS wie zuvor beschrieben.</p> <p>Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen trotz Behandlung mit niedrig oder mittelpotenten TCS Wechsel zu hoch/sehr hoch potenten TCS nach Ermessen des Prüfarztes möglich (siehe Rescue Therapie).</p> <p>Anwendung bei Problemstellen der Haut, wie z.B. Gesicht, Hals und Genitalien: Tacrolimus oder anderer TCNI oder topischer PDE-4-Inhibitor.</p> <p><u>Rescue Therapie</u> (falls Hintergrundtherapie nicht ausreichend, also bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen), jeweils nach Ermessen des Prüfarztes:</p>

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

Studie	Bari 4 mg + TCS-Arm ^a	Bari 2 mg + TCS-Arm ^b	Bari 1 mg + TCS-Arm ^b	Placebo + TCS-Arm	Angaben zum patientenindividuell optimierten Therapieregime
					stark/sehr stark wirksame TCS für 14 Tage (bzw. maximale Anwendungsdauer gemäß jeweiliger Fachinformation); bei Erreichen eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbilds Wechsel zu schwach oder mittelstark wirksamen TCS für 7 Tage, dann Absetzen der TCS. UV-Therapie ^d Falls obenstehende Maßnahmen im Rahmen der Rescue Therapie nicht ausreichend sind: Anwendung systemischer Therapie ^e .
<p>Bari: Baricitinib; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; PDE-4: Phosphodiesterase Typ 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett; WHO: World Health Organization.</p> <p>a: Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), welche in den Baricitinib 4 mg + TCS-Arm randomisiert wurden, erhielten die Baricitinib 2 mg Dosis.</p> <p>b: Die empfohlene Tagesdosis von Baricitinib gemäß Zulassung ist 4 mg. Daher basiert die frühe Nutzenbewertung auf dieser Baricitinib-Dosierung. Die Darstellung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen hinsichtlich Baricitinib 1 mg und 2 mg befindet sich im Appendix dieses Dokuments.</p> <p>c: Patientenindividuelle Anwendung ab Baseline (Woche 0, Visite 2).</p> <p>d: Erfordert temporäre Unterbrechung der Prüfmedikation.</p> <p>e: Erfordert dauerhaftes Absetzen der Prüfmedikation; betroffene Patienten schließen die Studie mit der Early Termination Visite ab. Zu den systemischen Therapien zählen immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Wirkstoffe, wie z.B. systemische Kortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Dupilumab.</p> <p>Eine 14-tägige Auswaschphase von TCS vor Randomisierung war gemäß Studienprotokoll erforderlich.</p> <p>Angaben beziehen sich auf die Studienperiode 2, also die doppelblinde placebokontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 52.</p>					

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.

JAIN Studie

Studiendesign

Bei der JAIN Studie handelt es sich um eine multizentrische, (1:1:2:1)-randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie, die weltweit in 14 Ländern durchgeführt wird. Ziel der Studie ist die Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in Kombination mit TCS im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und Rescue Therapie. Untersucht werden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die zuvor auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen. Aufgrund der seit mehreren Jahrzehnten bestehenden Erkrankung, der hohen Krankheitslast sowie der intensiven Erfahrung mit Vortherapien (siehe folgende Abschnitte) lassen sich die Patienten in der JAIN Studie zur Teilpopulation b zuordnen (also der Teilpopulation, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist).

Die Studie ist in fünf Perioden aufgeteilt: eine 5-wöchige Screening-Periode (Periode 1), eine 52-wöchige doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsphase (Periode 2), eine einjährige doppelblinde Langzeit-Verlängerungsphase einschließlich einer randomisierten Substudie mit Dosisreduktion (Periode 3), eine Überbrückungs-Verlängerungsphase (Periode 4; bis zu 96 zusätzliche Wochen) sowie ein 4-wöchiges Post-Treatment Follow-Up (Periode 5).

Haupteinschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen sind Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit der Diagnose einer atopischen Dermatitis gemäß American Academy of Dermatology (Guidelines of care for the management of AD) [49], welche mindestens 12 Monate vor Screening gestellt wurde. Die atopische Dermatitis musste als mittelschwer bis schwer eingestuft werden: Hierfür mussten die Patienten einen EASI Score ≥ 16 , einen vIGA Score ≥ 3 sowie einen BSA $\geq 10\%$ zum Screening (Visite 1) und zur Randomisierung (Visite 2) aufweisen. Außerdem mussten die Patienten innerhalb von 6 Monaten vor Screening unzureichend auf topische Arzneimittel angesprochen haben. Unzureichendes Ansprechen war definiert als Nicht-Erreichen einer zufriedenstellenden Krankheitskontrolle (z.B. vIGA ≤ 2) nach mindestens 4-wöchiger

Anwendung eines zumindest mittelstark wirksamen TCS oder nach für das jeweilige Produkt empfohlener maximaler Anwendungsdauer (z.B. 14 Tage für sehr stark wirksame TCS), je nachdem, welcher Zeitraum kürzer war. Ferner musste ebenfalls eine dokumentierte Vorgeschichte einer medizinischen Kontraindikation, einer Unverträglichkeit oder eines unzureichenden Ansprechens auf Ciclosporin vorliegen.

Zu den Kontraindikationen zählten Überempfindlichkeit ggü. Ciclosporin oder den Hilfsstoffen und die gleichzeitige Anwendung von Produkten, die Hypericum perforatum enthalten, und Arzneimittel, die z.B. Substrate des P-Glycoproteins und der Organo-Anion-Transporter-Proteine sind [50]. Darüber hinaus wurden gemäß Studienprotokoll auch folgende – in der Ciclosporin Fachinformation als besondere Warnhinweise klassifizierte – Ereignisse zu den Kontraindikationen gerechnet: das Vorliegen einer erhöhten Empfindlichkeit ggü. Ciclosporin-induzierter renaler Schäden und Leberschäden, eines erhöhten Risikos für schwerwiegende Infektionen sowie das Vorliegen bestimmter Erkrankungen (z.B. unkontrollierter Blutdruck unter Medikation) [11]. Ein unzureichendes Ansprechen auf Ciclosporin wurde definiert als Nicht-Erreichen einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität innerhalb einer 6-wöchigen Ciclosporin-Behandlung (2,5-5 mg/kg/Tag) oder als Notwendigkeit einer Ciclosporin-Dosis von > 5 mg/kg/Tag oder als eine über die in der Fachinformation angegebene, hinausgehende Dauer der Behandlung [11].

Randomisierung

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:2:1 in einen der folgenden vier Arme randomisiert: Placebo + TCS oder Baricitinib 1 mg + TCS oder Baricitinib 2 mg + TCS oder Baricitinib 4 mg + TCS. Die Zuordnung in die Behandlungsarme erfolgte mittels Interactive Web Response System (IWRS). Die Studie ist nach Krankheitsschwere (vIGA 3 vs. 4) und geografischer Region stratifiziert.

Behandlung

Die Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-, Baricitinib 2 mg + TCS- und Baricitinib 1 mg + TCS-Arm erhalten einmal täglich 4 mg, 2 mg bzw. 1 mg Baricitinib per os von Woche 0 bis Woche 52, jeweils mit den entsprechenden typgleichen Placebo-Tabletten zur Aufrechterhaltung der Verblindung (siehe Tabelle 4-16). Im Placebo + TCS-Arm erhalten die Patienten täglich Placebo 1 mg, Placebo 2 mg und Placebo 4 mg.

Die Prüfmedikation wird kombiniert mit TCS im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes, welches in eine Hintergrund- und eine Rescue Therapie aufgeteilt ist. Die Hintergrundtherapie beinhaltet schwach und mittelstark wirksame TCS und topisches Tacrolimus, die Rescue Therapie beinhaltet stark und sehr stark wirksame TCS. Zusätzlich zählen UV- und systemische Therapien zu den Rescue Therapien, wobei deren Anwendung das temporäre bzw. kontinuierliche Absetzen der Prüfmedikation nach sich zieht.

Im Rahmen der Hintergrundtherapie werden die Patienten in allen Behandlungsarmen gemäß Studienprotokoll aufgefordert, täglich Pflegemittel für die Haut zu benutzen, und auf aktiven Läsionen zunächst mittelstark wirksame TCS (z.B. Triamcinolon 0,1% Creme) anzuwenden. Nach Erreichen eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbilds wird der Wechsel zu

schwach wirksamen TCS (z.B. Hydrocortison 2,5% Creme) für 7 Tage und dann ein Absetzen der TCS empfohlen. Für Problemstellen der Haut, wie z.B. Gesicht, Hals und Genitalien, wird die Anwendung von Tacrolimus oder einem anderen TCNI oder eines topischen Phosphodiesterase Typ 4 (PDE-4)-Inhibitors (wo verfügbar) empfohlen.

Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen trotz der oben beschriebenen Hintergrundtherapie kommen im Rahmen der Rescue Therapie, jeweils nach Ermessen des Prüfarztes, stark und sehr stark wirksame TCS, UV-Therapien sowie systemische Therapien zur Anwendung. Die Anwendung der stark/sehr stark wirksamen TCS kann für 14 Tage erfolgen (bzw. für die maximale Anwendungsdauer gemäß der jeweiligen Fachinformation). Bei Erreichen eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbilds wird der Wechsel zu schwach oder mittelstark wirksamen TCS für 7 Tage mit anschließendem Absetzen der TCS empfohlen. Bei Anwendung von UV-Therapien (z.B. UVA, UVB) muss die Einnahme der Prüfmedikation vorübergehend ausgesetzt werden. Wenn die zuvor beschriebenen Maßnahmen nicht erfolgreich sind, können systemische Rescue Therapien angewendet werden. Zu den systemischen Rescue Therapien zählen systemische Kortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Dupilumab. Hierbei muss die Einnahme der Prüfmedikation unabhängig vom Behandlungsarm aus Sicherheitsgründen dauerhaft eingestellt werden, und die Patienten schließen die Studie mit der Early Termination Visite ab.

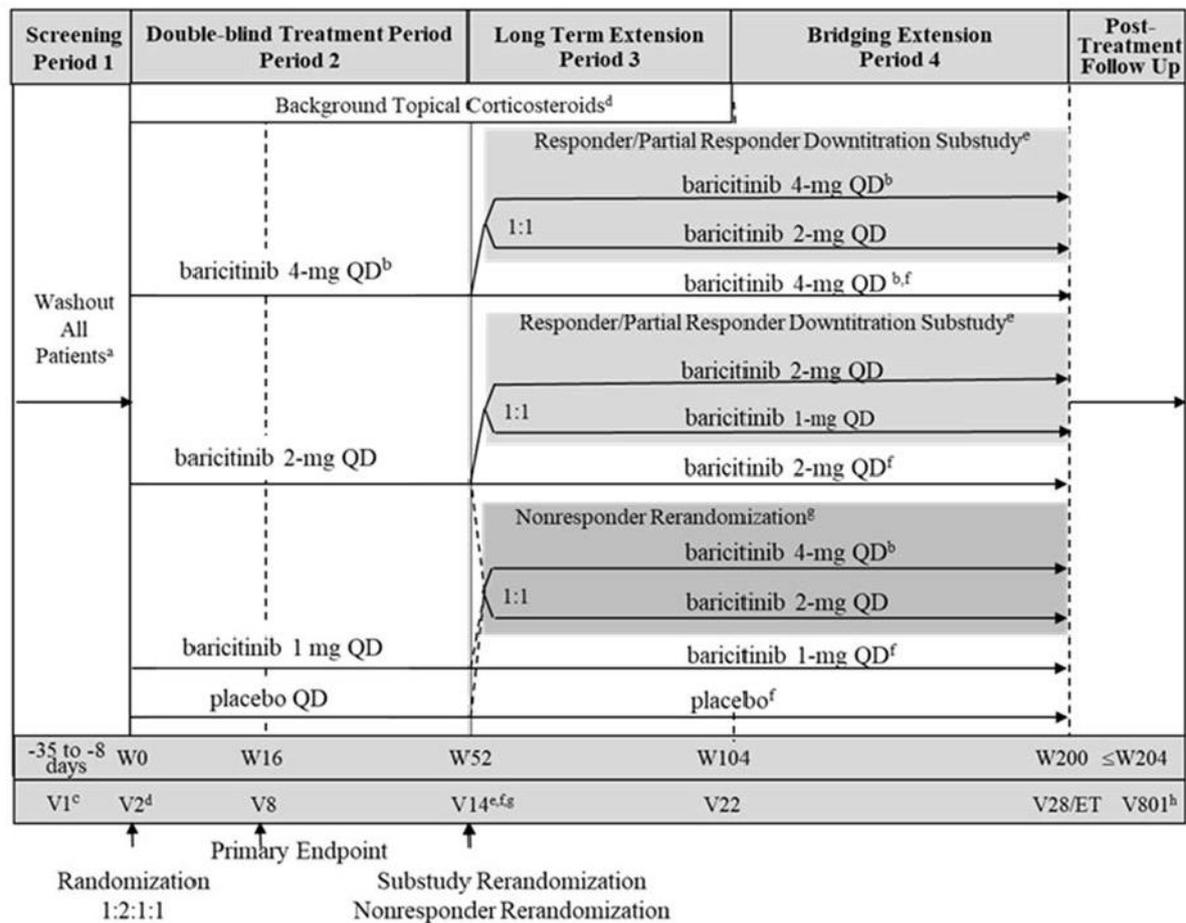


Abbildung 4-2: Studiendesign der JAIN Studie

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; ET: Early Termination; QD: einmal täglich; V: Visite; W: Woche.

a: Für alle Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings topische Behandlungen (ausschließlich Emollients) oder systemische Behandlungen gegen atopische Dermatitis anwenden/einnehmen.

b: Die maximale Dosis Baricitinib für Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (definiert als eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) beträgt 2 mg QD.

c: Patienten, bei denen zu Visite 1 der Tuberkulin-Hauttest zur Untersuchung einer Tuberkulose-Infektion durchgeführt wurde, mussten innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Visite 1 zur Auswertung des Tuberkulin-Hauttests ins Studienzentrum zurückkehren.

d: Zu Visite 2 (Woche 0) und bis zu Visite 22 (Woche 104) erhalten alle Patienten schwach und mittelstark wirksame TCS, welche gemäß den Angaben im Abschnitt 7.7.2 des Studienprotokolls angewendet werden sollen.

e – g: Gemäß Studienprotokoll konnte unter bestimmten Voraussetzungen eine Re-Randomisierung stattfinden.

h: Findet innerhalb von ca. 28 Tagen nach der letzten Dosis der Prüfmedikation statt. Nicht erforderlich für Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Visite die Prüfmedikation für 28 Tage oder länger nicht eingenommen haben.

Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patienten mit einem EASI 75-Ansprechen in Woche 16. Sekundäre und explorative Endpunkte beinhalten Auswertungen basierend auf vIGA, SCORAD, POEM, Itch NRS, Skin Pain NRS, ADSS, PGI-S-AD, HADS, EQ-5D VAS, SF-36, DLQI sowie auf Sicherheitsvariablen.

Interimsanalysen und Datenschnitte

In Periode 2 fand nach 24 Wochen eine geplante Interimsanalyse mit Datenbankschluss am 28. November 2019 statt. Für die frühe Nutzenbewertung werden die Woche-24-Daten vorgelegt, da diese den im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erforderlichen Studienzeitraum von mindestens einem halben Jahr widerspiegeln.

Patientenfluss und Zusammensetzung der Analyse-Population***Patientenfluss***

Insgesamt wurden 566 Patienten rekrutiert und 463 Patienten randomisiert. Hiervon erhielten alle außer einem Patienten im Baricitinib 2mg + TCS-Arm mindestens eine Dosis der Prüfmedikation.

Insgesamt mehr als drei Viertel der Patienten schlossen die Visite an Woche 24 ab. Von diesen haben ca. vier Fünftel der Patienten bis Woche 24 keine Rescue Therapie in Anspruch genommen; ungefähr ein Fünftel der Patienten erhielt mindestens eine Rescue Therapie.

Tabelle 4-17: Patientendisposition – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bari 4 mg + TCS	Bari 2 mg + TCS	Bari 1 mg + TCS	Placebo + TCS	Gesamt
JAIN - Patientendisposition n/N (%)					
Woche 24 abgeschlossen ^b	78/92 (84,8)	154/185 (83,2)	72/93 (77,4)	61/93 (65,6)	365/463 (78,8)
Mit Rescue Therapie abgeschlossen	22/92 (23,9)	27/185 (14,6)	16/93 (17,2)	12/93 (12,9)	77/463 (16,6)
Ohne Rescue Therapie abgeschlossen	56/92 (60,9)	127/185 (68,6)	56/93 (60,2)	49/93 (52,7)	288/463 (62,2)
Studienabbruch vor Woche 24	14/92 (15,2)	31/185 (16,8)	21/93 (22,6)	32/93 (34,4)	98/463 (21,2)
Gründe für den Studienabbruch bis Woche 24 ^c					
Unerwünschtes Ereignis	1/14 (7,1)	5/31 (16,1)	0 (0,0)	2/32 (6,3)	8/98 (8,2)
Unzureichende Wirksamkeit	12/14 (85,7)	23/31 (74,2)	15/21 (71,4)	25/32 (78,1)	75/98 (76,5)
Patientenwunsch	1/14 (7,1)	0 (0,0)	3/21 (14,3)	5/32 (15,6)	9/98 (9,2)
Andere	0 (0,0)	3/31 (9,7)	3/21 (14,3)	0 (0,0)	6/98 (6,1)
Bari: Baricitinib; n: Anzahl der Patienten innerhalb der jeweiligen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).					
a: Bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.					
b: Patienten haben die Visite zu Woche 24 abgeschlossen.					
c: Angaben bezogen auf die Anzahl der Studienabbrecher im jeweiligen Behandlungsarm.					

Bis zu Woche 24 brachen insgesamt 98 Patienten (21,2%) die Studie frühzeitig ab. Über alle Behandlungsarme war der häufigste Abbruchgrund eine unzureichende Wirksamkeit (76,5% der Patienten bezogen auf die gesamte Anzahl von Studienabbrechern). Hierbei war im Placebo + TCS-Arm eine bis zu über zweimal höhere Rate von Studienabbrechern im Vergleich zu den drei Baricitinib + TCS-Armen zu beobachten. Die höhere Rate lässt sich im Wesentlichen durch die größere Anzahl von Studienabbrechern aufgrund unzureichender Wirksamkeit im Placebo + TCS-Arm erklären.

Der Patienten-Flow-Chart ist in Anhang 4-G-Abbildung 4-1 zu finden.

Analyse-Population

Da die empfohlene Tagesdosis von Baricitinib gemäß Zulassung 4 mg/täglich ist [1], wird in der Beschreibung der Ergebnisse und der Bewertung des medizinischen Nutzens der Baricitinib 4 mg + TCS-Arm mit dem Placebo + TCS-Arm verglichen. Entsprechend fokussieren sich **alle folgenden Beschreibungen einschließlich der Patientencharakteristika auf die Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arme** (die Ergebnisse für die Baricitinib 1 mg + TCS- und Baricitinib 2 mg + TCS-Arme befinden sich zwecks Vollständigkeit im Anhang dieses Dokuments).

Bezogen auf die ITT und Safety Population enthält der Baricitinib 4 mg + TCS-Arm jeweils 92 Patienten und der Placebo + TCS-Arm jeweils 93 Patienten.

Die Endpunkte bzgl. der Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$), der Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) und des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) sowie des Erreichens eines DLQI (0; 1) und eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils $< 8,0$ wurden in spezifischen Subpopulationen ausgewertet. In den jeweiligen Subpopulationen sind nur solche Patienten enthalten, die das entsprechende Merkmal zu Baseline aufweisen (z.B. Juckreiz oder Hautschmerzen) und damit ein potenzielles Ansprechen im Studienverlauf überhaupt messbar ist. Eine Übersicht der Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subpopulationen findet sich in Tabelle 4-18.

Tabelle 4-18: Übersicht der Anzahl der Patienten in den Subpopulationen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subpopulation	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93
Anzahl der Patienten, n (%)		
POEM Population ^a	91 (98,9)	92 (98,9)
Itch NRS Population ^b	76 (82,6)	85 (91,4)
Skin Pain Population ^c	70 (76,1)	78 (83,9)
HADS Anxiety Population ^d	34 (37,0)	36 (38,7)
HADS Depression Population ^e	25 (27,2)	29 (31,2)
DLQI Population ^f	91 (98,9)	92 (98,9)

Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten in der Subpopulation; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; NRS: Numeric Rating Scale; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).

a: Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline.
b: Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.
c: Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.
d: Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst $\geq 8,0$ zu Baseline.
e: Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Depression $\geq 8,0$ zu Baseline.
f: Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline.

Nahezu alle Patienten in der ITT Population erfüllten das Kriterium zum Einschluss in die POEM Population (POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline) und DLQI Population (DLQI > 1 zu Baseline). Nahezu neun von zehn Patienten in der ITT Population erfüllten das Kriterium zum Einschluss in die Itch NRS Population (Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline) und ca. vier Fünftel zum Einschluss in die Skin Pain Population (Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline).

Hinsichtlich des Vorliegens einer ängstlichen und depressiven Symptomatik zu Baseline (HADS Subscore für Angst bzw. Depression von jeweils $\geq 8,0$), erfüllte ca. ein Drittel der Patienten in der ITT Population das entsprechende Kriterium zum Einschluss in die HADS Anxiety Population bzw. HADS Depression Population.

Demografie

Tabelle 4-19: Demografische Charakterisierung – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Merkmal	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93
JAIN		
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	35 (38,0)	44 (47,3)
Männlich	57 (62,0)	49 (52,7)
Alter (Jahre), MW (SD)	38,7 (13,3)	38,7 (13,6)
Alterskategorien, n (%)		
< 65 Jahre	90 (97,8)	91 (97,8)
≥ 65 Jahre	2 (2,2)	2 (2,2)
Gewicht (kg), MW (SD)	77,29 (20,35)	74,83 (17,26)
BMI (kg/m ²), MW (SD)	26,27 (5,725)	25,86 (5,405)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Asiatisch	18 (19,6)	16 (17,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (3,3)	3 (3,2)
Mehrere	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiß	71 (77,2)	74 (79,6)
Geografische Region, n (%)		
Europa ^a	64 (69,6)	65 (69,9)
Japan	16 (17,4)	15 (16,1)
Rest der Welt ^b	12 (13,0)	13 (14,0)
Bari: Baricitinib; BMI: Body Mass Index; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der spezifischen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Österreich, Belgien, Finnland, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich. b: Brasilien, Russland.		

Im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm lag das mittlere Alter bei jeweils 38,7 Jahren. Im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm war der Anteil männlicher Patienten mit 62,0% etwas höher als im Placebo + TCS-Arm mit 52,7%. Der Großteil der Patienten war weiß und in beiden Armen annähernd gleich verteilt (77,2% vs. 79,6%). Über zwei Drittel der Studienpopulation stammte aus Europa, wobei Deutschland mit 19,6% bzw. 16,1% den größten Anteil stellte.

Krankheitscharakteristika atopische Dermatitis

Tabelle 4-20: Übersicht über die Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Merkmal	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93
JAIN		
Zeit seit der AD Diagnose (Jahre), MW (SD)	27,46 (16,183)	27,21 (15,584)
Alter bei Diagnosestellung (Jahre), MW (SD)	11,43 (15,644)	11,46 (15,056)
vIGA Score, n (%)		
Score 3	45 (48,9)	43 (46,2)
Score 4	47 (51,1)	50 (53,8)
EASI Score, MW (SD)	32,69 (13,654)	30,94 (11,637)
SCORAD Score, MW (SD)	68,21 (12,988)	69,05 (12,983)
Von AD betroffene BSA, MW (SD)	53,87 (23,767)	48,44 (21,277)
ADSS (Item 2) Score, MW (SD)	2,13 (1,794)	1,63 (1,627)
PGI-S-AD Score, MW (SD)	3,99 (0,880)	4,05 (0,736)
POEM Score, MW (SD) ^a	N = 91 20,80 (5,978)	N = 92 21,54 (5,440)
Itch NRS Score, MW (SD) ^b	N = 76 7,47 (1,564)	N = 85 7,43 (1,497)
Skin Pain NRS Score, MW (SD) ^c	N = 70 7,20 (1,777)	N = 78 7,25 (1,567)
HADS		
Subscore für Angst, MW (SD) ^d	N = 34 10,29 (2,929)	N = 36 11,42 (2,430)
Subscore für Depression, MW (SD) ^e	N = 25 9,56 (2,347)	N = 29 11,28 (2,548)
DLQI Total Score, MW (SD) ^f	N = 91 13,95 (8,083)	N = 92 14,68 (6,826)

Studie Merkmal	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93
JAIN		
<p>AD: atopische Dermatitis; ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; Bari: Baricitinib; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl an Patienten in der jeweiligen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population bzw. in der Subpopulation; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); vIGA: Validated Investigator's Global Assessment.</p> <p>a: Die Angaben beziehen sich auf die POEM Population. b: Die Angaben beziehen sich auf die Itch NRS Population. c: Die Angaben beziehen sich auf die Skin Pain NRS Population. d: Die Angaben beziehen sich auf die HADS Anxiety Population.e: Die Angaben beziehen sich auf die HADS Depression Population. f: Die Angaben beziehen sich auf die DLQI Population.</p>		

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der atopischen Dermatitis lag bei knapp 12 Jahren. Im Durchschnitt waren seit der Diagnose der atopischen Dermatitis bis zum Studieneintritt ca. 27 Jahre vergangen. Gemäß vIGA hatte ungefähr die Hälfte der Patienten eine mittelschwere (vIGA Score = 3) und die andere Hälfte eine schwere atopische Dermatitis (vIGA Score = 4). Der mittlere EASI Score von knapp über 30 Punkten und der mittlere SCORAD Score von ca. 70 Punkten weisen allerdings auf eine tendenziell schwerere Krankheitsausprägung hin. Insgesamt waren die untersuchten Krankheitscharakteristika zu Baseline zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

KomorbiditätTabelle 4-21: Übersicht über Begleiterkrankungen (bei $\geq 15\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Begleiterkrankung	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93
JAIN		
Anzahl der Patienten, n (%)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	52 (56,5)	57 (61,3)
Allergische Rhinitis	41 (44,6)	47 (50,5)
Asthma	35 (38,0)	35 (37,6)
Erkrankungen des Immunsystems	46 (50,0)	55 (59,1)
Saisonale Allergie	30 (32,6)	33 (35,5)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	27 (29,3)	32 (34,4)
Nahrungsmittelallergie	22 (23,9)	30 (32,3)
Hypersensitivität	16 (17,4)	20 (21,5)
Augenerkrankungen	37 (40,2)	25 (26,9)
Allergische Konjunktivitis	34 (37,0)	21 (22,6)
Gefäßerkrankungen	16 (17,4)	21 (22,6)
Hypertonie	16 (17,4)	19 (20,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (13,0)	17 (18,3)
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes werden nicht dargestellt, da die Ein-/Ausschlusskriterien der JAIN Studie diese per Definition einschließen.		

Die beiden häufigsten Begleiterkrankungen waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, darunter allergische Rhinitis und Asthma, sowie Erkrankungen des Immunsystems, welche die saisonale Allergie einschließen. Die beobachteten Begleiterkrankungen entsprechen der typischen Komorbidität aus dem atopischen Formenkreis. Die Behandlungsarme waren hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens der Begleiterkrankungen weitgehend ausgeglichen.

Vortherapie mit topischer, systemischer und UV-Therapie

Tabelle 4-22: Übersicht über Vortherapien für atopische Dermatitis (bei $\geq 5\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93
JAIN		
Anzahl der Patienten, n (%)		
Jegliche Vortherapie	92 (100,0)	93 (100,0)
Jegliche topische Vortherapie	83 (90,2)	90 (96,8)
Kortikosteroide	74 (80,4)	72 (77,4)
Schwach wirksame Kortikosteroide	15 (16,3)	10 (10,8)
Mittelstark wirksame Glukokortikoide	19 (20,7)	20 (21,5)
Andere Kortikosteroide	69 (75,0)	69 (74,2)
TCNI	56 (60,9)	63 (67,7)
UV-Therapie	48 (52,2)	46 (49,5)
Jegliche systemische Vortherapie	71 (77,2)	76 (81,7)
Kortikosteroide	35 (38,0)	39 (41,9)
Betamethason	4 (4,3)	5 (5,4)
Methylprednisolon	6 (6,5)	3 (3,2)
Prednisolon	10 (10,9)	11 (11,8)
Prednison	13 (14,1)	19 (20,4)
Immunsuppressiva	64 (69,6)	60 (64,5)
Azathioprin	11 (12,0)	9 (9,7)
Ciclosporin	60 (65,2)	58 (62,4)
Methotrexat	21 (22,8)	16 (17,2)
Jegliche Biologika-Vortherapie	8 (8,7)	10 (10,8)
Dupilumab	7 (7,6)	7 (7,5)
Andere	40 (43,5)	41 (44,1)
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten in der spezifischen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); UV: ultraviolett.		

Vor Eintritt in die Studie erhielten bereits alle Patienten in beiden Behandlungsarmen mindestens eine Therapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis.

Über 90% der Patienten erhielten in der Vergangenheit topische Therapien. Hinsichtlich der topischen Therapien wurden im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm am häufigsten Kortikosteroide angewendet (80,4% vs. 77,4%), gefolgt von Calcineurin-Inhibitoren (60,9% vs. 66,7%).

Ungefähr die Hälfte der Patienten erhielt in der Vergangenheit mindestens eine UV-Therapie.

Mindestens eine vorherige systemische Therapie hatten ca. vier Fünftel der Patienten. Am häufigsten wurden Immunsuppressiva bei ca. zwei Drittel der Patienten eingesetzt; hiervon erhielt die Mehrheit der Patienten Ciclosporin (65,2% vs. 62,4%). Systemische Kortikosteroide wendeten über ein Drittel der Patienten an. Bei etwa 10% der Patienten wurden Biologika, zuvorderst Dupilumab (7,6% vs. 7,5%), eingesetzt.

Die Behandlungsarme waren hinsichtlich der vorherigen Therapien für atopische Dermatitis weitgehend ausgeglichen.

Tabelle 4-23: Zusammenfassung der Vorgeschichte zur Anwendung oder Kontraindikationen von Ciclosporin – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Ciclosporin-Vortherapie	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS
	N = 92 n (%)	N = 93 n (%)
JAIN		
Anzahl der Patienten, n (%)		
Vorherige Anwendung von Ciclosporin	60 (65,2)	58 (62,4)
Unzureichendes Ansprechen	36 (39,1)	29 (31,2)
Unverträglichkeit gegenüber Ciclosporin	12 (13,0)	17 (18,3)
Entwicklung einer Kontraindikation	7 (7,6)	7 (7,5)
Sonstiges	5 (5,4)	5 (5,4)
Keine vorherige Anwendung von Ciclosporin	31 (33,7)	31 (33,3)
Kontraindikation	20 (21,7)	22 (23,7)
Entscheidung des Patienten/der Bezugsperson ^a	10 (10,9)	8 (8,6)
Sonstiges	1 (1,1)	1 (1,1)
Keine Antwort/unbekannte Vorgeschichte	1 (1,1)	4 (4,3)
<p>Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten in der spezifischen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: In Japan galt ein länderspezifisches Addendum, welches den Einschluss von Patienten ermöglichte, die zwar für eine Behandlung mit Ciclosporin aus medizinischen Gründen in Frage kamen, jedoch der Patient/die Familie die Behandlung mit Ciclosporin ablehnte. Das Addendum trägt der spezifischen Ciclosporin-Zulassung in Japan Rechnung.</p>		

In beiden Behandlungsarmen wendeten jeweils ca. zwei Drittel der Patienten in der Vergangenheit Ciclosporin an. Von diesen zeigte ca. die Hälfte ein unzureichendes Ansprechen, ca. ein Viertel hatte eine Unverträglichkeit und die verbleibenden Patienten entwickelten entweder eine Kontraindikation oder dürfen aus anderen Gründen Ciclosporin nicht mehr anwenden.

Ungefähr jeweils ein Drittel der Patienten wendete in beiden Behandlungsarmen kein Ciclosporin an, der Großteil davon aufgrund von Kontraindikationen. Patienten aus Japan wurden auch dann in die Studie eingeschlossen, wenn sich der Patient oder dessen Familie in der Vergangenheit nicht mit der Ciclosporin-Anwendung einverstanden zeigte. Dieses Vorgehen trägt der spezifischen Ciclosporin-Zulassung in Japan Rechnung.

Behandlungsdauer mit Prüfmedikation

Tabelle 4-24: Übersicht über die Behandlungsdauer mit der Prüfmedikation bis Woche 24 – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93
JAIN		
Anzahl der Behandlungstage mit Prüfmedikation		
MW (SD)	158,5 (31,09)	134,9 (53,69)
Median	169,0	168,0
Gesamtzahl an Patientenjahren ^a	39,93	34,35
<p>Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Die Gesamtzahl an Patientenjahren wurde als Summe der Exposition in Tagen für alle Patienten im Behandlungsarm geteilt durch 365,25 dargestellt.</p>		

Die mediane Behandlungsdauer war zwischen den Behandlungsarmen sehr ähnlich und betrug 169,0 Tage im Baricitinib 4 mg + TCS- und 168,0 Tage im Placebo + TCS-Arm.

Begleitende Arzneimittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis im Rahmen des patientenindividuell optimierten Therapieregimes

Tabelle 4-25: Arzneimittel als Bestandteil der Hintergrundtherapie und Rescue Therapie bis Woche 24 in der JAIN Studie – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS
Merkmal	N = 92	N = 93
JAIN		
Hintergrundtherapie		
Schwach wirksame topische Kortikosteroide ^a		
Anzahl der Patienten, n (%)	68 (73,9)	68 (73,1)
Menge in mg, MW (SD) ^b	64,5 (83,98)	70,0 (82,76)
Mittelstark wirksame topische Kortikosteroide ^b		
Anzahl der Patienten, n (%)	86 (93,5)	87 (93,5)
Menge in mg, MW (SD) ^b	260,1 (294,91)	255,6 (376,68)
Schwach und mittelstark wirksame topische Kortikosteroide ^b		
Anzahl der Patienten, n (%)	89 (96,74)	91 (97,22)
Menge in mg, MW (SD) ^b	300,6 (327,2)	296,7 (381,91)
Anzahl der Tage ohne topische Kortikosteroide als Hintergrundtherapie, MW (SD)	35,1 (46,16)	23,7 (36,98)
Topische Calcineurin-Inhibitoren; Anzahl der Patienten, n (%)		
Tacrolimus	5 (5,4)	9 (9,7)
Pimecrolimus	0 (0,0)	1 (1,1)
Rescue Therapie		
Jegliche Rescue Therapie, Anzahl der Patienten, n (%)	26 (28,3)	21 (22,6)
Jegliche stark oder sehr stark topische Kortikosteroide ^a		
Stark wirksame topische Kortikosteroide ^a	17 (65,4)	11 (52,4)
Sehr stark wirksame topische Kortikosteroide ^a	12 (46,2)	8 (38,1)
Nicht klassifizierte topische Kortikosteroide ^a	8 (30,8)	3 (14,3)
Jegliche UV-Therapie ^c		
Schmalband UVB, n (%)	0 (0,0)	1 (4,8)
UVB, n (%)	0 (0,0)	1 (4,8)
Systemische Kortikosteroide ^c	3 (14,3)	1 (3,8)

Studie	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS
Merkmal	N = 92	N = 93
JAIN		
<p>Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); WHO: World Health Organization.</p> <p>a: Nach WHO-Klassifizierung. b: Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die während der 24 Wochen schwach und/oder mittelstark wirksame TCS angewendet haben. c: Bezogen auf jegliche Patienten, die eine Rescue Therapie erhalten haben.</p>		

Fast alle Patienten wendeten während der Studie im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm eine Hintergrundtherapie mit schwach und mittelstark wirksamen TCS an (96,74% bzw. 97,22%); mittelstark wirksame TCS wendeten 93,5% bzw. 93,5% an. Nur ein kleiner Anteil der Patienten nutzte TCNI (7,6% bzw. 9,7%).

Ungefähr jeweils ein Viertel der Patienten erhielt mindestens eine Rescue Therapie im Baricitinib 4 mg + TCS - und Placebo + TCS-Arm (28,3% bzw. 22,6%). Von den Rescue Therapien kamen die stark und sehr stark wirksamen TCS am häufigsten zur Anwendung (65,4% vs. 52,4% bzw. 46,2% vs. 38,1%). Jegliche UV-Therapie erhielten zwei Patienten im Placebo + TCS-Arm; systemische Kortikosteroide erhielten 3 Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS - und ein Patient im Placebo + TCS-Arm.

Tabelle 4-26: Zeitlicher Verlauf der Anwendung von jeglicher Rescue Therapie – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
Zeitpunkt	n (%)		n (%)	
JAIN				
Woche	Nach Visite	Kumulativ	Nach Visite	Kumulativ
Baseline	3 (3,3)	3 (3,3)	2 (2,2)	2 (2,2)
1	1 (1,1)	4 (4,3)	2 (2,2)	4 (4,3)
2	1 (1,1)	5 (5,4)	4 (4,3)	8 (8,6)
4	2 (2,2)	7 (7,6)	4 (4,3)	12 (12,9)
8	9 (9,8)	16 (17,4)	4 (4,3)	16 (17,2)
12	3 (3,3)	19 (20,7)	2 (2,2)	18 (19,4)
16	1 (1,1)	20 (21,7)	2 (2,2)	20 (21,5)
20	5 (5,4)	25 (27,2)	1 (1,1)	21 (22,6)
24	1 (1,1)	26 (28,3)	0 (0,0)	21 (22,6)

Bari: Baricitinib; n: Anzahl der Patienten in der spezifischen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).

Während der ersten vier Wochen nach Randomisierung waren die wöchentlichen Rescue-Raten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm jeweils niedriger als im Placebo + TCS-Arm. In Woche 16 war die kumulative Rescue-Rate zwischen den beiden Armen ausgeglichen (21,7% vs. 21,5%), und in Woche 24 war die kumulative Rescue-Rate im Baricitinib 4 mg+ TCS-Arm etwas höher als im Placebo + TCS-Arm (28,3% vs. 22,6%). Die niedrigere Rescue-Rate im Placebo + TCS-Arm in Woche 24 lässt sich mit der höheren Abbrecherrate im Placebo + TCS-Arm erklären.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Alter, Ethnie, Krankheitsdauer, Komorbidität, Vortherapien sowie begleitende Arzneimittel dargestellt. Hierfür wurden die Patientencharakteristika der ITT Population der für die Nutzenbewertung herangezogenen Behandlungsarme Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS mit folgenden publizierten Charakteristika von Patienten in Deutschland verglichen (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Nicht-interventionelle Studien in der atopischen Dermatitis

Studie	Beschreibung
TREATgermany (2020) [51]	Nicht-interventionelle prospektive, multizentrische Längsschnittstudie in Form eines klinischen Registers. Teilnahme von Hautkliniken und niedergelassenen Dermatologen. Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (SCORAD > 20) oder systemische antiinflammatorische Behandlung innerhalb der letzten 24 Monate. Interimsanalyse zu Baseline Charakteristika. Daten von 612 Patienten aus den Jahren 2016 bis 2019. 70,2% der Patienten wiesen 12 Monate vor Studienbeginn anhaltende Symptome der atopischen Dermatitis auf.
Atopic Health (2014) [52]	Nicht-interventionelle prospektive Querschnittsstudie. Datenerhebung mittels Fragebögen (pro Patient jeweils ein Ärzte- und Patientenfragebogen). Bundesweite Teilnahme von Dermatologen. Erwachsene Patienten mit atopischer Dermatitis (keine Begrenzung auf bestimmte Schweregrade. Von den Teilnehmern wiesen gemäß IGA 71,4% eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis auf). Daten von 1.678 Patienten aus dem Jahr 2010.
IGA: Investigator's Global Assessment; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.	

Das durchschnittliche Alter in den beiden Behandlungsarmen der JAIN Studie von jeweils 38,7 Jahren entspricht dem in [51; 52] berichteten Alter.

Ungefähr vier Fünftel der Patienten war weiß und über zwei Drittel stammten aus Europa. In Deutschland wurde der hierbei der größte Anteil der Patienten rekrutiert.

Die Dauer der Erkrankung lag bei den Patienten in beiden Studienarmen der JAIN Studie bei ca. 27 Jahren. In der AtopicHealth-Studie wird eine ähnliche Erkrankungsdauer von rund 22 Jahren angegeben [52]. Zudem waren die Patienten in der JAIN Studie bei ihrer ersten ärztlichen Diagnose der atopischen Dermatitis rund 12 Jahre alt. Der Erkrankungsbeginn im Kindes- bzw. Jugendalter stellt einen typischen Krankheitsverlauf dar [23].

Aufgrund unterschiedlicher Aufschlüsselungen können hinsichtlich der Komorbidität lediglich die allergische Rhinitis, Asthma und die Hypertonie verglichen werden. Insgesamt weist zwar im TREATgermany-Register ein etwas höherer Anteil an Patienten die entsprechenden Komorbiditäten auf, allerdings liegen die Anteile an betroffenen Patienten in einer vergleichbaren Größenordnung [51].

Die aufgeführten Vortherapien der Patienten aus den betrachteten Behandlungsarmen der JAIN Studie entsprechen bis auf Azathioprin und Methotrexat auch in Deutschland zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen zugelassenen und in der Leitlinie zur atopischen Dermatitis empfohlenen Arzneimitteln. Azathioprin und Methotrexat sind zwar in Deutschland nicht zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen, werden allerdings ebenfalls in der Leitlinie zu der Erkrankung empfohlen, wenn Ciclosporin nicht wirksam oder kontraindiziert ist.

Die Patienten der JAIN Studie konnten über die patientenindividuell optimierte Therapie bedarfsgerecht auf topische Therapien unterschiedlicher Wirkstärke, auf UV-Therapien und systemische Therapien zurückgreifen (letztere führten zum Behandlungsabbruch der Prüfmedikation), wie es auch die deutsche Leitlinie zur atopischen Dermatitis empfiehlt. Schwach und mittelstark wirksame topische Kortikosteroide können zumindest zeitlich begrenzt längerfristig intermittierend und gemäß Stufentherapie unterstützend zu einer systemischen Therapie verabreicht werden. Stark und sehr stark wirksame topische Kortikosteroide können kurzfristig bei ausgeprägten akuten Ekzemen zusätzlich zur systemischen Therapie verwendet werden [23]. Insgesamt kann basierend auf diesen Ergebnissen von einer Übertragbarkeit der beiden für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme Baricitinib 4 mg + TCS und Placebo + TCS der JAIN Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT JAIN 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			
JAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der JAIN Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und doppelblinde Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingeschätzt, da die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT-Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat umgesetzt wurden. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Die für diese Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Aufstellung der patientenrelevanten Endpunkte, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens untersucht wurden.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt- Messinstrument Operationalisierung	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
JAIN	ja	ja	ja	ja
Gesamtmortalität	•			
EASI-Ansprechen – Eczema Area and Severity Index (EASI) Anteil der Patienten mit EASI-Ansprechen in Woche 24 getrennt nach EASI 75 und EASI 90		•		
SCORAD-Ansprechen – SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) Anteil der Patienten mit SCORAD-Ansprechen in Woche 24 getrennt nach SCORAD 75 und SCORAD 90		•		
Patientenberichtete Symptomatik – Patient Oriented Eczema Measure (POEM) Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 ^a		•		
Schlafstörungen – Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS) Veränderung des ADSS (Item 2) von Baseline bis Woche 24		•		
Patientenberichtete Krankheitsschwere – Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis (PGI-S-AD) Veränderung des PGI-S-AD von Baseline bis Woche 24		•		
Juckreiz – Itch NRS Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 ^b		•		
Hautschmerzen – Skin Pain NRS Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 ^c		•		
Depressive und ängstliche Symptomatik – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$ in Woche 24 ^d Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$ in Woche 24 ^d		•		

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Endpunkt- Messinstrument Operationalisierung				
Gesundheitszustand – European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24		•		
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität – 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24			•	
Krankheitsbezogene Lebensqualität – Dermatology Life Quality Index (DLQI) Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 ^f			•	
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE) Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 getrennt nach UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit UE nach SOC und PT bis Woche 24 ^g Anteil der Patienten mit UE nach AESI bis Woche 24 ^h				• •
<p>ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; AESI: Adverse Event of Special Interest; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>a: Für Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline (POEM Population). b: Für Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline (Itch NRS Population). c: Für Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline (Skin Pain Population). d: Für Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst bzw. Depression ≥ 8 zu Baseline (HADS Anxiety bzw. Depression Population). e: Für Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Studieneintritts in einem Beschäftigungsverhältnis befunden haben, mit Ausnahme des Subscores zur Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die atopische Dermatitis. f: Für Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline (DLQI Population). g: Auf Basis der Häufigkeit des Auftretens. h: Gemäß JAIN Studienprotokoll und statistischem Analyseplan [12].</p> <p>Ergänzende Endpunkte sind in dieser Tabelle nicht dargestellt, sondern werden in den jeweiligen Operationalisierungstabellen gesondert aufgeführt.</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkte aus der RCT JAIN

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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 4-30: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
JAIN	Die Gesamtmortalität wurde als die Anzahl der Todesfälle (jeglicher Ursache) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung definiert. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse wie folgt ausgewertet: Jegliche Todesfälle, die während der Teilnahme an der Studie aufgetreten sind. Die statistische Auswertung der Gesamtmortalität für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurde in der Safety Population durchgeführt. Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

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

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

Tabelle 4-31: 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der gemäß SAP präspezifizierten Sicherheitsanalysen erhoben.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtmortalität bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
JAIN					
Mortalität – Gesamtmortalität					
Gesamtmortalität	0/92 (0,0)	0/93 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).					

Es traten im bisherigen Studienverlauf keine Todesfälle auf.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 EASI-Ansprechen

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des EASI-Ansprechens

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Der EASI ist ein validiertes Instrument zur objektiven Erhebung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Er bildet die flächenhafte Ausdehnung und die Intensität der Hautveränderungen ab. Der EASI kann Werte zwischen 0 und 72 annehmen, wobei höhere Werte ein schwereres Krankheitsbild anzeigen. Als objektivierbarer Behandlungserfolg wird ein um $\geq 75\%$ bzw. $\geq 90\%$ reduzierter EASI Score (kurz: EASI 75 bzw. EASI 90) im Vergleich zu Therapiebeginn gewertet.</p> <p>Für weitere Details zum EASI, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierungen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle) wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 24 • Anteil der Patienten mit EASI 90-Ansprechen in Woche 24 <p>Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des EASI Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).</p> <p>Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und den ergänzenden Analysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>
EASI: Eczema Area and Severity Index; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.	

Tabelle 4-34: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf dem EASI

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-10
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EASI zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-36
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EASI zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-11
Hauptanalyse EASI-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population)	Tabelle 4-37
Sensitivitätsanalyse Zeit bis zum erstmaligen EASI-Ansprechen (ITT Population)	Tabelle 4-38 Abbildung 4-3
Ergänzende Analyse EASI-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-12
Graphische Darstellung der Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Abbildung 4-4
Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-13
Δ Differenz der Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-14
EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention to treat.	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf dem EASI-Ansprechen 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Das EASI 75- und EASI 90-Ansprechen war jeweils im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-36 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des EASI zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-11 dargestellt.

Tabelle 4-36: Vollständigkeit der EASI-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	73 (93,6)	92 (98,9)	59 (96,7)
Pat. mit Wert (ITT), % ^b	98,9	79,3	98,9	63,4
Bari: Baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit Wert beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit Wert beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der EASI-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline jeweils 98,9%; zu Woche 24 betrug diese 93,6% vs. 96,7%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, wurden für das EASI 75- und EASI 90-Ansprechen gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit. Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte

sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurde eine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Prüfmedikation dauerhaft absetzten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Darüber hinaus wurde als ergänzende Analyse mittels MMRM die Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvisite sich so verhalten hätten, wie entsprechende Patienten, die beobachtet werden konnten.

Die unterschiedlichen Analysemethoden berücksichtigend wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte basierend auf dem EASI-Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit EASI-Ansprechen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – EASI-Ansprechen					
EASI 75	29/92 (31,52)	19/93 (20,43)	1,48 [0,90; 2,44] 0,1253	1,76 [0,90; 3,44] 0,1008	0,131 [0,005; 0,257] 0,0421
EASI 90	11/92 (11,96)	7/93 (7,53)	1,47 [0,60; 3,60] 0,4038	1,62 [0,61; 4,31] 0,3339	0,069 [-0,010; 0,149] 0,0860
Bari: Baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.					

Ein numerisch größerer Anteil der Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm hatte ein EASI 75-Ansprechen als im Placebo + TCS-Arm (31,52% vs. 20,43%; RR = 1,48; 95%-KI [0,90; 2,44]), allerdings war der Behandlungsarm-Unterschied nicht statistisch signifikant (p = 0,1253). Für das EASI 90-Ansprechen zeigte sich ein ähnlicher Trend zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS mit aber jeweils niedrigeren Ansprechraten (11,96% vs. 7,53%; RR = 1,47; 95%-KI [0,60; 3,60]; p = 0,4038).

Tabelle 4-38 bzw. Abbildung 4-3 zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum erstmaligen EASI-Ansprechen.

Tabelle 4-38: Zeit bis zum erstmaligen EASI-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
JAIN			
Morbidität – EASI-Ansprechen			
EASI 75	60,41 [48,98; 70,05] 85,0 [56,00; 141,0]	42,53 [30,33; 54,20] n.e. [140,0; n.e.]	2,02 [1,29; 3,17] 0,0022
EASI 90	33,63 [23,72; 43,80] n.e. [n.e.; n.e.]	15,19 [7,60; 25,20] n.e. [n.e.; n.e.]	2,77 [1,38; 5,55] 0,0041
<p>Bari: Baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht evaluierbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4.</p> <p>Ereignis bezieht sich auf das erstmalige EASI-Ansprechen; kumulative Inzidenz bis Woche 24. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.</p>			

Die Ereigniszeitanalyse für das EASI 75- bzw. EASI 90-Ansprechen ergab ein HR = 2,02 (95%-KI [1,29; 3,17]) bzw. 2,77 (95%-KI [1,38; 5,55]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied jeweils statistisch signifikant war (p = 0,0022 bzw. p = 0,0041).

Anders als die Hauptanalyse, die zwar einen numerischen Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS zeigte, demonstriert die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

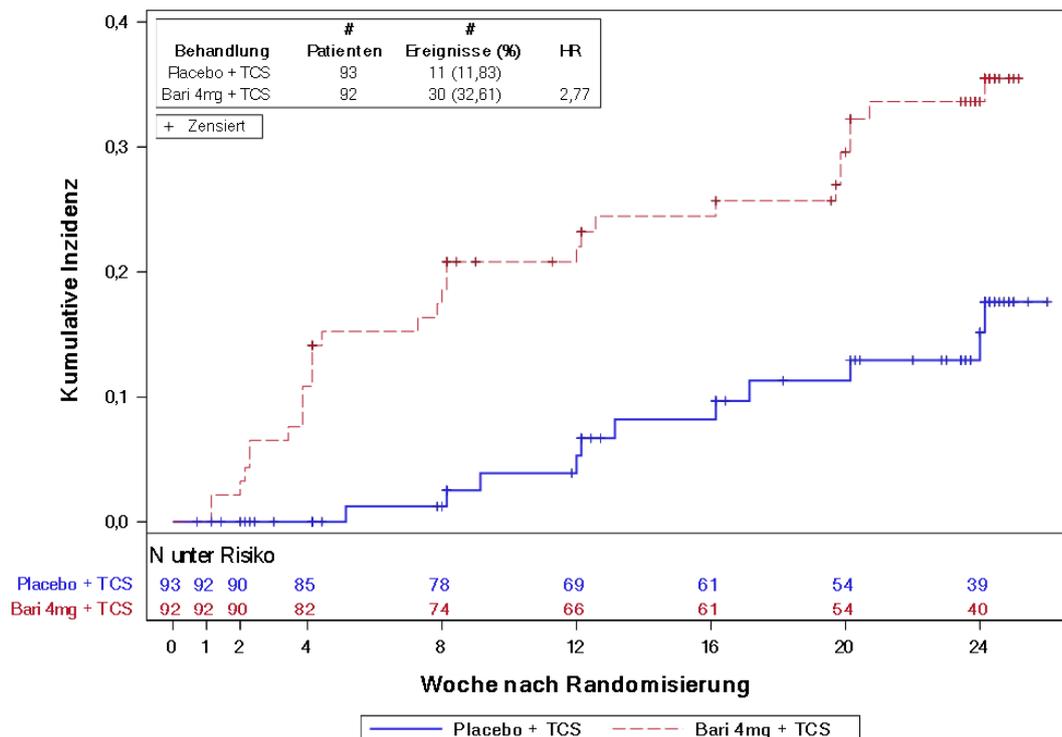
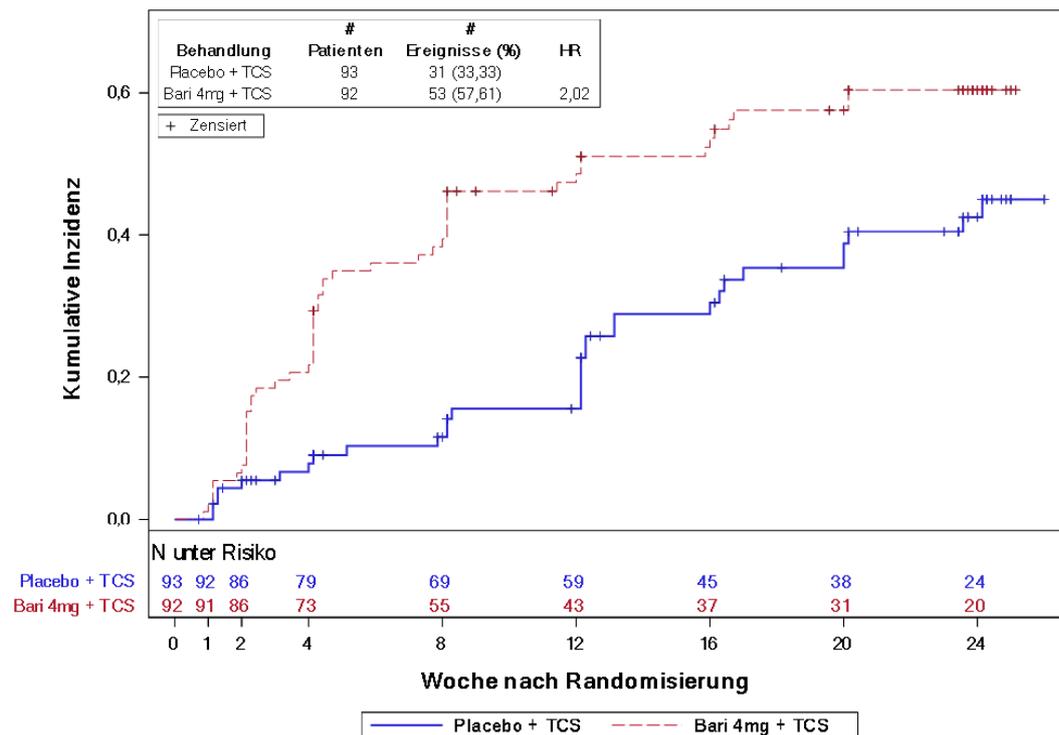


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum erstmaligen EASI-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).

Die Kurven der kumulativen Inzidenz (1-KM) für das EASI 75-Ansprechen ist oben, für das EASI 90-Ansprechen unten abgebildet.

Abbildung 4-4 zeigt die ergänzende Analyse der Veränderung des EASI Scores über die Zeit.

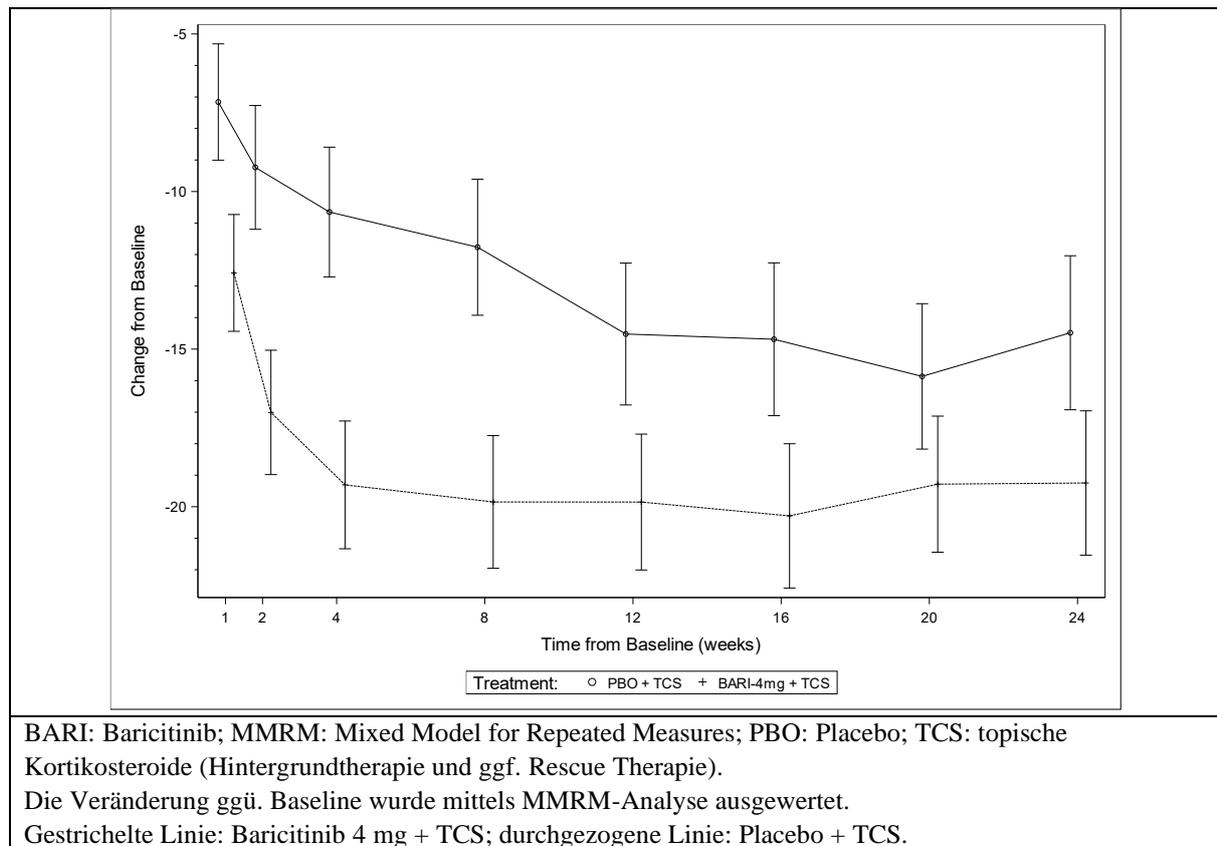


Abbildung 4-4: Veränderung des EASI Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Bereits zu Woche 1 zeigte sich eine deutliche Separierung der Kurven des Baricitinib 4 mg + TCS-Arms und des Placebo + TCS-Arms für die Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline zugunsten von Baricitinib 4mg + TCS. Über die Dauer der 24 Wochen blieb die Separierung erhalten, die 95%-KI der jeweiligen mittleren Veränderung überlappten über die meisten Messzeitpunkte nicht zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.2 SCORAD-Ansprechen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des SCORAD-Ansprechens

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Der SCORAD ist ein validiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis. Neben der objektiven, flächenhaften Ausdehnung und Intensität der Hautveränderungen berücksichtigt der SCORAD die subjektiven Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit. Der SCORAD nimmt Werte zwischen 0 und 103 an; ein hoher Gesamtscore entspricht hierbei einem hohen Krankheitsschweregrad. In Analogie zum EASI wird ein SCORAD 75- bzw. ein SCORAD 90-Ansprechen als patientenrelevantes Therapieziel gewertet.</p> <p>Für weitere Details zum SCORAD, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierungen wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen in Woche 24 • Anteil der Patienten mit SCORAD 90-Ansprechen in Woche 24 <p>Als ergänzende Analyse wird jeweils die Veränderung des SCORAD sowie der Subskalen Schlaflosigkeit und Juckreiz von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).</p> <p>Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und den ergänzenden Analysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>
EASI: Eczema Area and Severity Index; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.	

Tabelle 4-40: Übersicht zu Ergebnistabellen von Endpunkten basierend auf dem SCORAD-Ansprechen

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-15
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SCORAD zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-42
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SCORAD zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-16
Hauptanalyse	
SCORAD-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population)	Tabelle 4-43
Sensitivitätsanalyse	
Zeit bis zum erstmaligen SCORAD-Ansprechen (ITT Population)	Tabelle 4-44 Abbildung 4-5
Ergänzende Analysen	
SCORAD-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-17
Graphische Darstellung der Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Abbildung 4-6
Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-18
Δ Differenz der Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-19
Veränderung der SCORAD Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-20
Δ Differenz der Veränderung der SCORAD Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-21
ITT: Intention to treat; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis.	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf dem SCORAD-Ansprechen 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Das SCORAD 75- und SCORAD 90-Ansprechen war jeweils im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-42 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des SCORAD zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-16 dargestellt.

Tabelle 4-42: Vollständigkeit der SCORAD-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	71 (91,0)	92 (98,9)	59 (96,7)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	98,9	77,2	98,9	63,4
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit Werten beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit Werten beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der SCORAD-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline jeweils 98,9%; zu Woche 24 betrug diese 91,0% vs. 96,7%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen. Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig

verließen, wurden für das SCORAD 75- und SCORAD 90-Ansprechen gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit.

Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurde eine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Darüber hinaus wurde als ergänzende Analyse mittels MMRM die Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studiervisite sich so verhalten hätten, wie entsprechende Patienten, die beobachtet werden konnten.

Die unterschiedlichen Analysemethoden berücksichtigend wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte basierend auf dem SCORAD-Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit SCORAD-Ansprechen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – SCORAD-Ansprechen					
SCORAD 75	10/92 (10,87)	4/93 (4,30)	2,48 ^b [0,81; 7,58] 0,1122	2,61 [0,83; 8,21] 0,1011	0,058 ^c [-0,019; 0,136] 0,1417
SCORAD 90	1/92 (1,09)	0/93 (0)	n.b.	3,45 [0,18; 67,53] 0,4138	n.b.
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. b: Modell-Faktor Region umfasst nur 2 Kategorien (Europa/andere). c: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.					

Im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm zeigte sich ein numerisch größerer Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen als im Placebo + TCS-Arm (10,87% vs. 4,30%; RR = 2,48; 95%-KI [0,81; 7,58]); der Behandlungsarm-Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (p = 0,1122).

Tabelle 4-44 bzw. Abbildung 4-5 zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum erstmaligen SCORAD 75-Ansprechen. Da nur ein Ereignis hinsichtlich des SCORAD 90-Ansprechens auftrat, wurde auf die Durchführung einer Ereigniszeitanalyse verzichtet.

Tabelle 4-44: Zeit bis zum erstmaligen SCORAD 75-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]	HR [95%-KI]
	Median in Tagen [95%-KI]	Median in Tagen [95%-KI]	p-Wert
JAIN			
Morbidität – SCORAD-Ansprechen			
SCORAD 75	29,48 [20,00; 39,59] n.e. [172,0; n.e.]	13,01 [5,90; 23,01] n.e. [n.e.; n.e.]	3,20 [1,45; 7,08] 0,0041
<p>Bari: Baricitinib; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht evaluierbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Study); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4. Ereignis bezieht sich auf das erstmalige SCORAD 75-Ansprechen; kumulative Inzidenz bis Woche 24. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.</p>			

Die Ereigniszeitanalyse für das SCORAD 75-Ansprechen ergab ein HR = 3,20 (95%-KI [1,45; 7,08]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war (p = 0,0041).

Anders als die Hauptanalyse, die zwar einen numerischen Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS ergab, zeigte die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

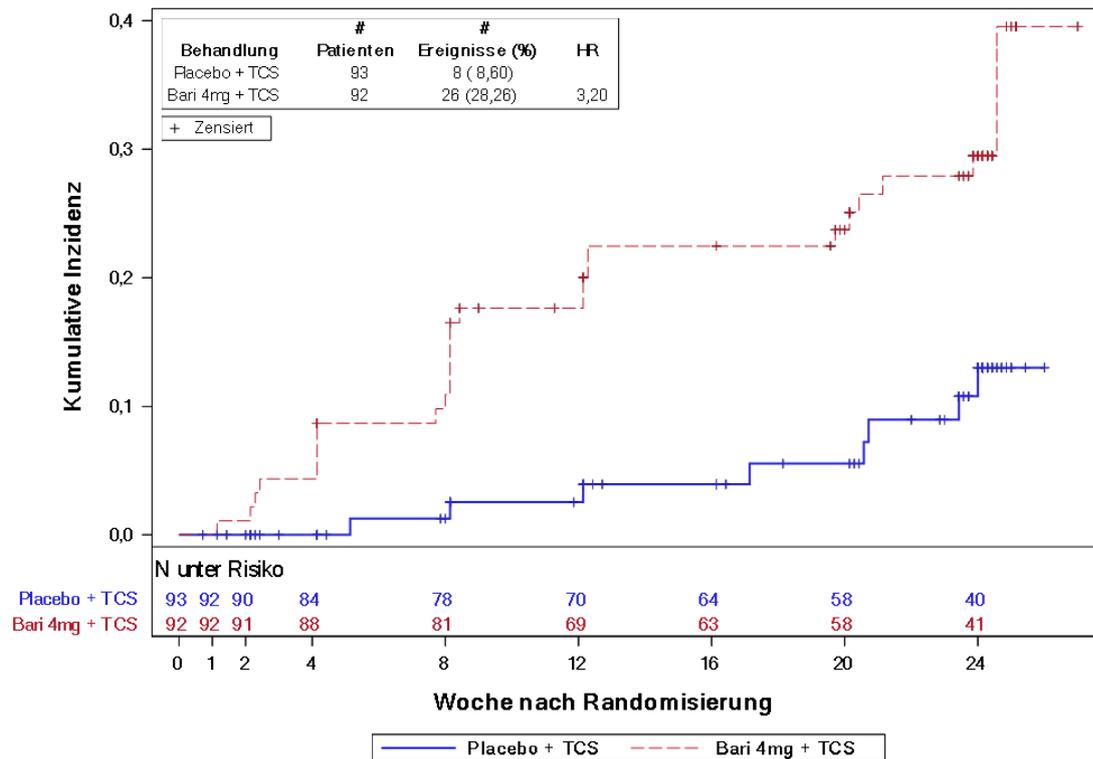


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum erstmaligen SCORAD 75-Ansprechen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Abbildung 4-6 zeigt die ergänzende Analyse der Veränderung des SCORAD Scores über die Zeit.

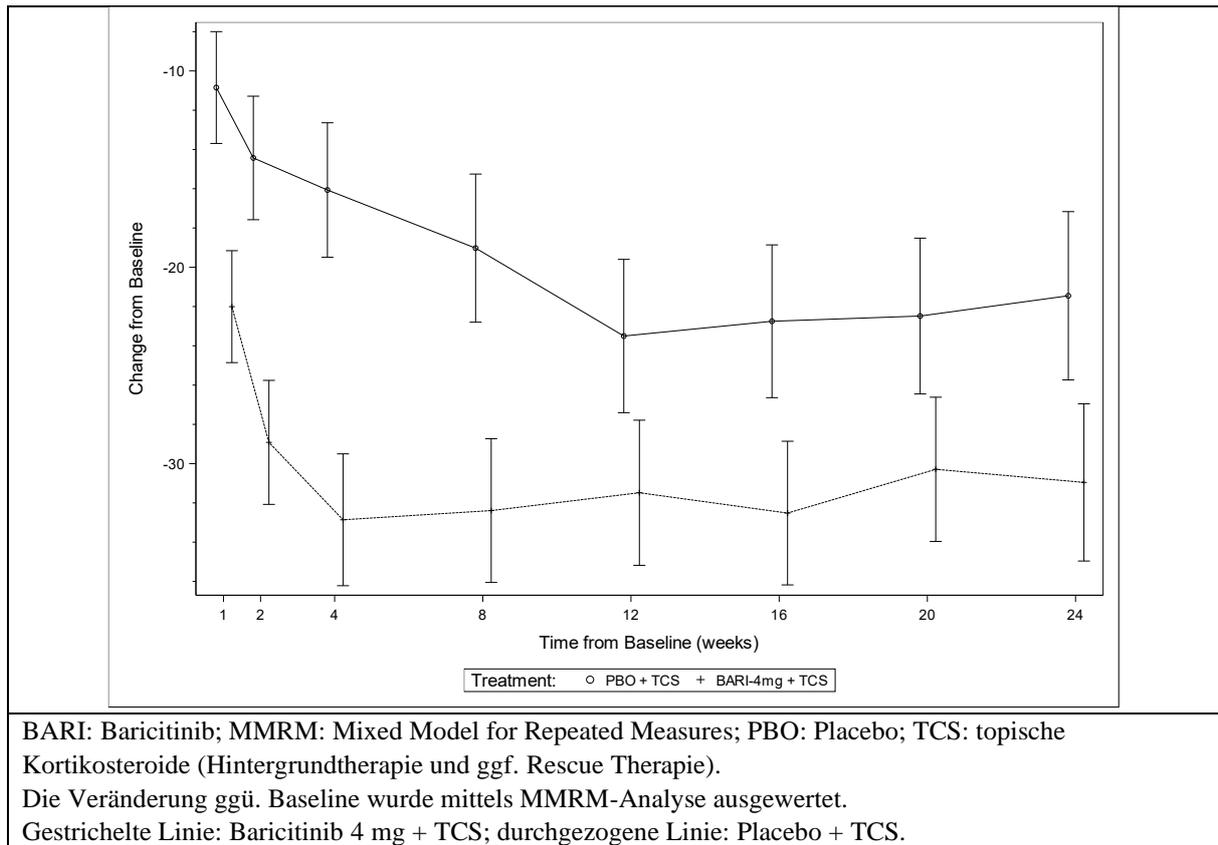


Abbildung 4-6: Veränderung des SCORAD Scores von Baseline bis zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Die mittlere Veränderung des SCORAD Scores war bereits zu Woche 1 im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm stärker als im Placebo + TCS-Arm. Bis Woche 24 blieb die Separierung der Kurven für die mittlere Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS erhalten, die 95%-KI der jeweiligen mittleren Veränderung überlappten an den untersuchten Messzeitpunkten nicht zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.3 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 4-45: Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Der POEM ist ein validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung der Symptomatik bei atopischer Dermatitis. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens von sieben Anzeichen und Symptomen der atopischen Dermatitis innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst. Der POEM kann Werte zwischen 0 und 28 annehmen, wobei ein höherer Wert einer schwereren Symptomatik entspricht.</p> <p>Für weitere Details zum POEM, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierung wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle):</p> <p>Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24</p> <p>Die Analyse wurde für Patienten in der ITT Population durchgeführt, die zu Baseline einen POEM $\geq 4,0$ aufwiesen (POEM Population).</p> <p>Als ergänzende Analyse wird jeweils die Veränderung des POEM Scores sowie der Subskalen von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in der ITT Population dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen umfassten eine Ereigniszeitanalyse sowie die Auswertung des Anteils der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 auf Basis der ITT Population, d.h. unabhängig von der Symptomatik zu Baseline.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und den ergänzenden sowie Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2. bzw. Abschnitt 4.2.5.4.</p>
ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; POEM: Patient Oriented Eczema Measure.	

Tabelle 4-46: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Symptomatik

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (POEM Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-22
Zusammenfassende Statistik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-23
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des POEM zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-48
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des POEM zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-24
Hauptanalyse	
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (POEM Population)	Tabelle 4-49
Sensitivitätsanalysen	
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-26
Zeit bis zum erstmaligen POEM-Ansprechen (ITT Population)	Tabelle 4-50 Abbildung 4-7
Ergänzende Analysen	
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (POEM Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-26
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-27
Graphische Darstellung der Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Abbildung 4-8
Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-28
Δ Differenz der Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-29
Veränderung der POEM Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-30
Δ Differenz der Veränderung der POEM Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-31
ITT: Intention to treat; POEM: Patient Oriented Eczema Measure.	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Symptomatik 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Verbesserung des POEM ($\geq 4,0$) und die entsprechende POEM Analysepopulation waren im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-48 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des POEM zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-24 dargestellt.

Tabelle 4-48: Vollständigkeit der POEM-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	73 (93,6)	93 (100,0)	60 (98,4)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	98,9	79,3	100,0	64,5
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der POEM-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline 98,9% vs. 100,0%; zu Woche 24 betrug diese 93,6% vs. 98,4%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil

der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten und die Studie frühzeitig verließen, wurden für die Verbesserung des POEM ($\geq 4,0$) gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit.

Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Darüber hinaus wurde die Verbesserung des POEM ($\geq 4,0$) auch in der ITT Population als Sensitivitätsanalyse untersucht.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurde eine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Als ergänzende Analyse wurde mittels MMRM die Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvisite sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POEM Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik					
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)	57/91 (62,64)	31/92 (33,70)	1,82 [1,31; 2,52] 0,0004	3,39 [1,84; 6,25] <0,0001	0,287 [0,152; 0,422] <0,0001
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. POEM Population beinhaltet Patienten der ITT Population, welche einen POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen.					

In der POEM Population zeigte sich im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant annähernd doppelt so hoher Anteil von Patienten eine Verbesserung des Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (62,64% vs. 33,70%; RR = 1,82; 95%-KI [1,31; 2,52]; p = 0,0004).

In der ITT Population bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

Tabelle 4-50 bzw. Abbildung 4-7 zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$).

Tabelle 4-50: Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS HR [95%-KI] p-Wert
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	
JAIN			
Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik			
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)	94,86 [85,50; 98,24] 8,0 [8,00; 9,00]	74,54 [62,57; 83,18] 29,0 [15,00; 36,00]	2,71 [1,91; 3,84] <,0001
<p>Bari: Baricitinib; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt.</p> <p>Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert.</p> <p>Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4.</p> <p>Ereignis bezieht sich auf die erstmalige Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$); kumulative Inzidenz bis Woche 24.</p> <p>Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.</p>			

Die Ereigniszeitanalyse für die Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) ergab ein HR = 2,71 (95%-KI [1,91; 3,84]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p < ,0001$).

Die Ereigniszeitanalyse unterstreicht die Robustheit der Effekte zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS aus der Hauptanalyse.

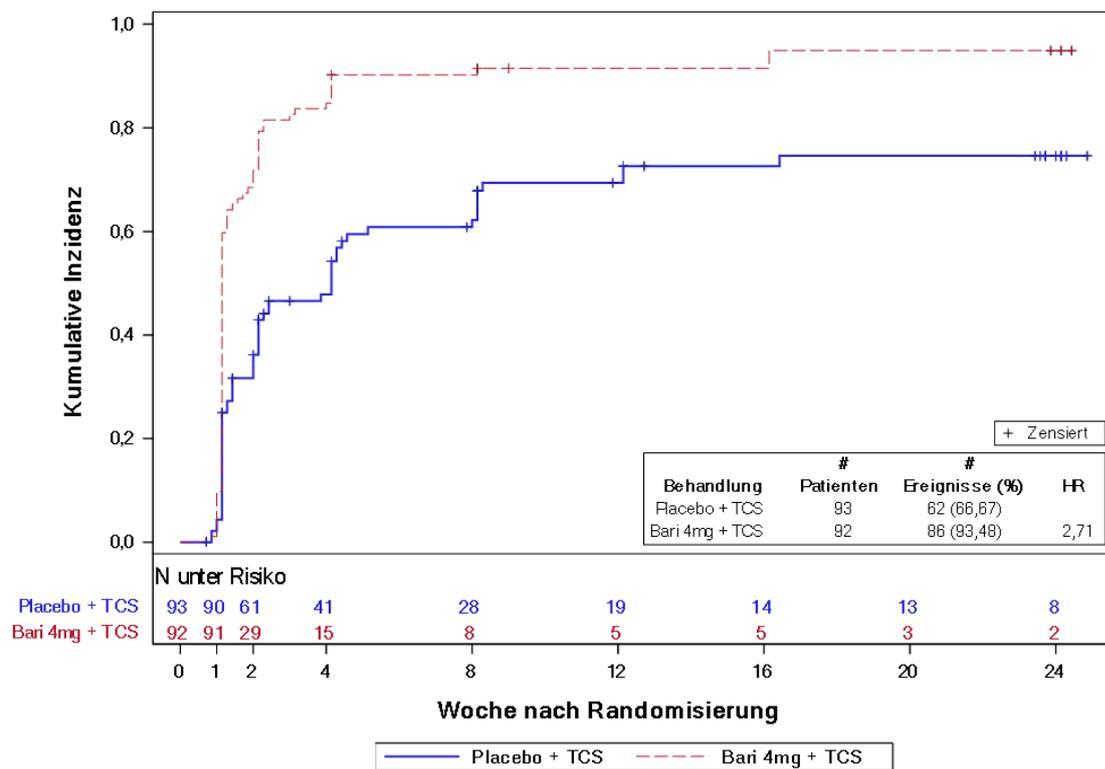


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des POEM Scores (≥ 4,0) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Abbildung 4-8 zeigt die ergänzende Analyse der Veränderung des POEM Scores über die Zeit.

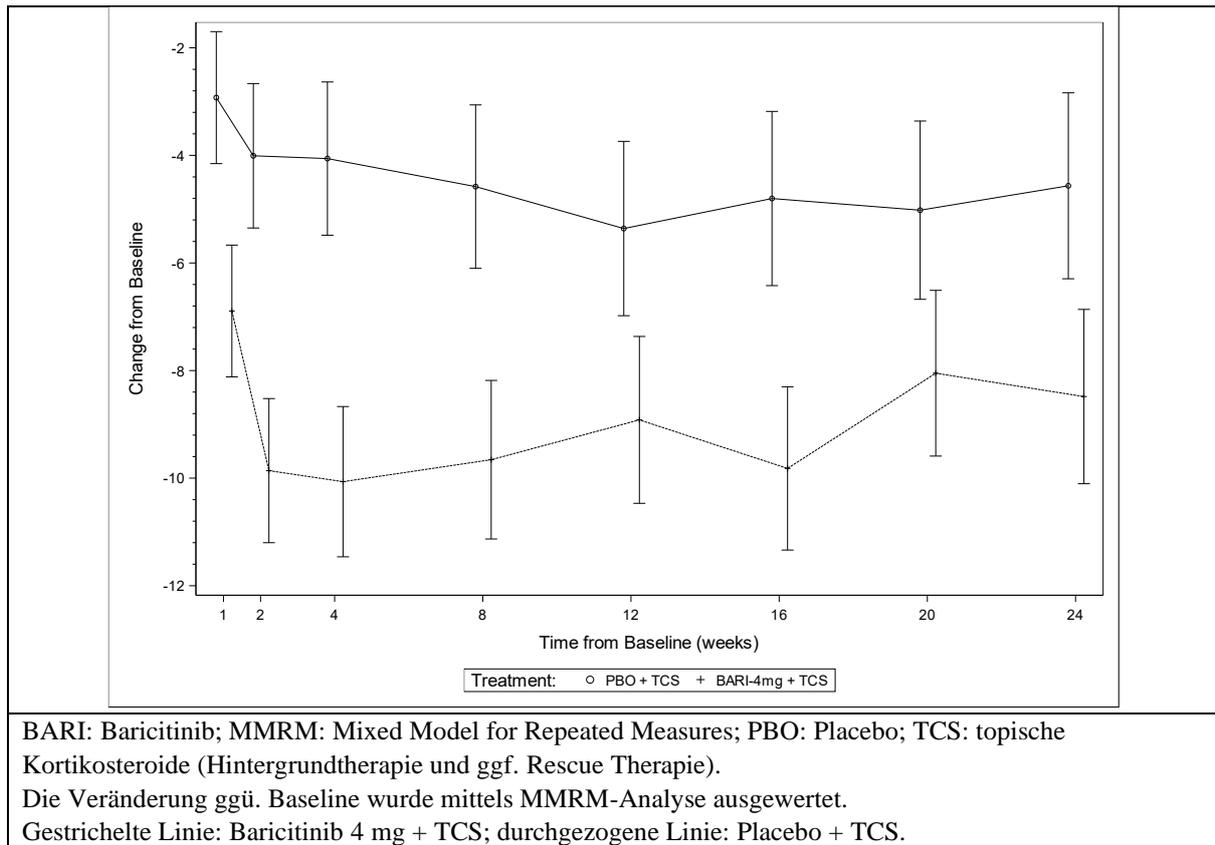


Abbildung 4-8: Veränderung des POEM Scores von Baseline bis zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Von Woche 1 bis Woche 24 verlaufen die Kurven des Baricitinib 4 mg + TCS- und des Placebo + TCS-Arms, welche jeweils die mittlere Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline anzeigen, getrennt und zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS: Die mittlere Reduktion des POEM Scores war unter Baricitinib 4 mg + TCS durchgehend größer als unter Placebo + TCS. Die 95%-KI der mittleren Veränderung überlappten an den untersuchten Messzeitpunkten mit einer Ausnahme zu Woche 20 nicht zwischen den Behandlungsarmen. Diese Analyse untermauert den statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik unter Baricitinib 4 mg + TCS.

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.

Entsprechend der in Abschnitt beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.4 Schlafstörungen (ADSS)

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 von Schlafstörungen

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Schlafstörungen wurden mittels der ADSS abgefragt, einem validierten Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Ausmaßes der Juckreiz-bedingten Beeinträchtigung der Schlafqualität. Es besteht aus drei Items (Fragen), welche sich jeweils auf die letzte Nacht beziehen: Schwierigkeit beim Einschlafen (Item 1), Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens (Item 2) und Schwierigkeit beim Wiedereinschlafen (Item 3).</p> <p>Die Fragen nach der Schwierigkeit beim Einschlafen und beim Wiedereinschlafen werden auf einer 5 Punkte Likert-Skala bewertet (von 0 [überhaupt nicht] bis 4 [sehr schwierig]). Die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens wird durch die Auswahl von „0 bis 29-mal“ beurteilt.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierung wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (MMRM):</p> <p>Veränderung des ADSS (Item 2) von Baseline bis Woche 24</p> <p>Als ergänzende Analyse wird jeweils die Veränderung der ADSS Items 1, 2 und 3 von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>
ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.	

Tabelle 4-52: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf Schlafstörungen

Studie	JAIN
Zusammenfassende Statistik (ADSS Items 1, 2 und 3) (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-32
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des ADSS Item 2 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-54
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des ADSS Item 2 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-33
Hauptanalyse	
Veränderung des ADSS (Item 2) von Baseline bis Woche 24 (ITT Population)	Tabelle 4-55
Ergänzende Analysen	
Graphische Darstellung der Veränderung ggü. Baseline (ADSS Item 1) (ITT Population)	Anhang 4-G-Abbildung 4-3
Graphische Darstellung der Veränderung ggü. Baseline (ADSS Item 2) (ITT Population)	Abbildung 4-9
Graphische Darstellung der Veränderung ggü. Baseline (ADSS Item 3) (ITT Population)	Anhang 4-G-Abbildung 4-4
Veränderung der ADSS Item 1, 2 und 3 ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-34
Δ Differenz der Veränderung der ADSS Item 1, 2 und 3 ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-35
ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; ITT: Intention to treat.	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Schlafstörungen 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Veränderung des ADSS (Item 2) ggü. Baseline war im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-54 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des ADSS (Item 2) zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-33 dargestellt.

Tabelle 4-54: Vollständigkeit der ADSS (Item 2)-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	90 (97,8)	69 (88,5)	93 (100,0)	48 (78,7)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	97,8	75,0	100,0	51,6
ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der ADSS (Item 2)-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline 97,8% vs. 100,0%; zu Woche 24 betrug diese 88,5% vs. 78,7%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die durchgeführte MMRM-Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren Behandlungseffekt zu bestimmen. Sie nimmt an, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvisite sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des ADSS (Item 2) für die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens wegen Juckreiz von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N	Veränderung ggü. Baseline N'	Baseline N	Veränderung ggü. Baseline N'	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a
	MW (SD)	LS Mean (SE)	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95%-KI]
JAIN					
Morbidität – Schlafstörungen					
ADSS Item 2 (Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens wegen Juckreiz)	90 2,13 (1,79)	67 -1,35 (0,14)	93 1,63 (1,63)	46 -0,79 (0,16)	-0,56 [-0,97; -0,14] 0,009 -0,491 [-0,872; -0,111]
ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten in Woche 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.					

Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS wachten Patienten nachts statistisch signifikant seltener wegen Juckreiz auf als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = -0,56; 95%-KI [-0,97; -0,14]; p = 0,009).

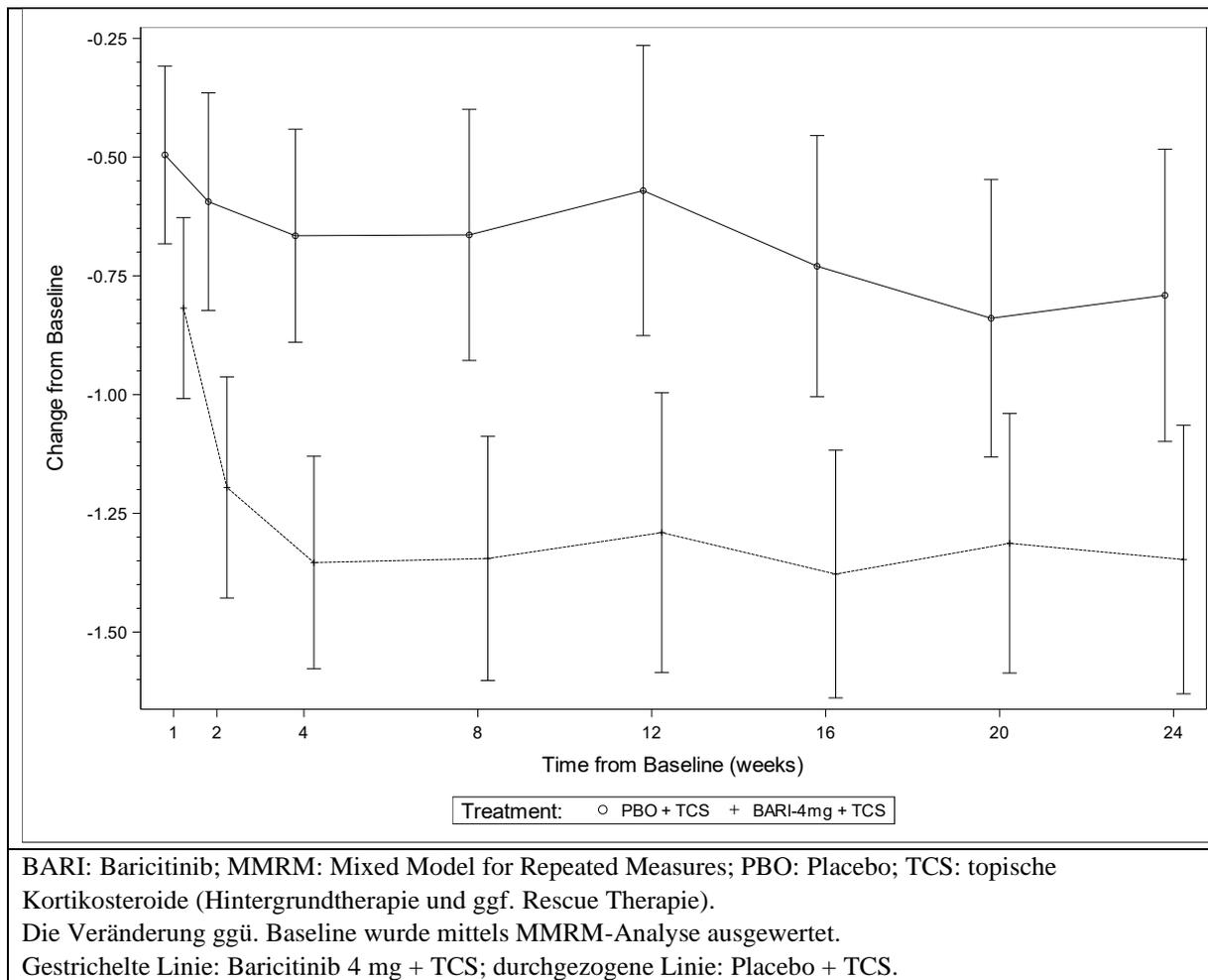


Abbildung 4-9: Veränderung der ADSS (Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens [Item 2]) von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Die mittlere Veränderung des ADSS im Sinne einer Reduktion der Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens aufgrund von Juckreiz (Item 2) war über alle Messzeitpunkte des 24-wöchigen Untersuchungsintervalls durchgehend höher zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS. Die entsprechenden Kurven für die Veränderungen des ADSS (Item 2) des Baricitinib 4 mg + TCS- und des Placebo + TCS-Arms verlaufen bereits ab Woche 1 separiert. Die 95%-KI der mittleren Veränderung überlappten an den meisten untersuchten Messzeitpunkten nicht zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.5 Patientenberichtete Krankheitsschwere (PGI-S-AD)

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von patientenberichtete Krankheitsschwere

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Das PGI-S-AD Instrument dient der Einschätzung der Krankheitsschwere durch den Patienten. Es gibt insgesamt fünf Antwortkategorien, die von „keine Symptome“ (1) bis „schwer“ (5) reichen.</p> <p>Für weitere Details zum PGI-S-AD, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierung wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (MMRM):</p> <p>Veränderung des PGI-S-AD von Baseline bis Woche 24</p> <p>Als ergänzende Analyse wird jeweils die Veränderung des PGI-S-AD von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>
MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis.	

Tabelle 4-57: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Krankheitsschwere

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-36
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des PGI-S-AD zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-59
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des PGI-S-AD zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-37
Hauptanalyse	
Veränderung des PGI-S-AD von Baseline bis Woche 24 (ITT Population)	Tabelle 4-60
Ergänzende Analysen	
Graphische Darstellung der Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Abbildung 4-10
Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-38
Δ Differenz der Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-39
ITT: Intention to treat; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis.	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf patientenberichteter Krankheitsschwere 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline war im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-59 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des PGI-S-AD zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-37 dargestellt.

Tabelle 4-59: Vollständigkeit der PGI-S-AD-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	90 (97,8)	69 (88,5)	93 (100,0)	48 (78,7)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	97,8	75,0	100,0	51,6
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der PGI-S-AD-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline 97,8% vs. 100,0%; zu Woche 24 betrug diese 88,5% vs. 78,7%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die durchgeführte MMRM-Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren Behandlungseffekt zu bestimmen. Sie nimmt an, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvsiste sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt basierend auf der patientenberichteten Krankheitsschwere für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung des PGI-S-AD für patientenberichtete Krankheitsschwere von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a
	N MW (SD)	N' LS Mean (SE)	N MW (SD)	N' LS Mean (SE)	Hedges' g [95%-KI]
JAIN					
Morbidität – Patienten-berichtete Krankheitsschwere					
PGI-S-AD	90 3,99 (0,88)	67 -1,05 (0,10)	93 4,05 (0,74)	46 -0,58 (0,11)	-0,47 [-0,75; -0,18] 0,001 -0,594 [-0,977; -0,210]
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten in Woche 24; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).					
a: LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.					
Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.					

Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS nahm der mittlere PGI-S-AD statistisch signifikant stärker ab als unter Placebo + TCS ggü. Baseline (Δ Differenz = -0,47; 95%-KI [-0,75; -0,18]; p = 0,001).

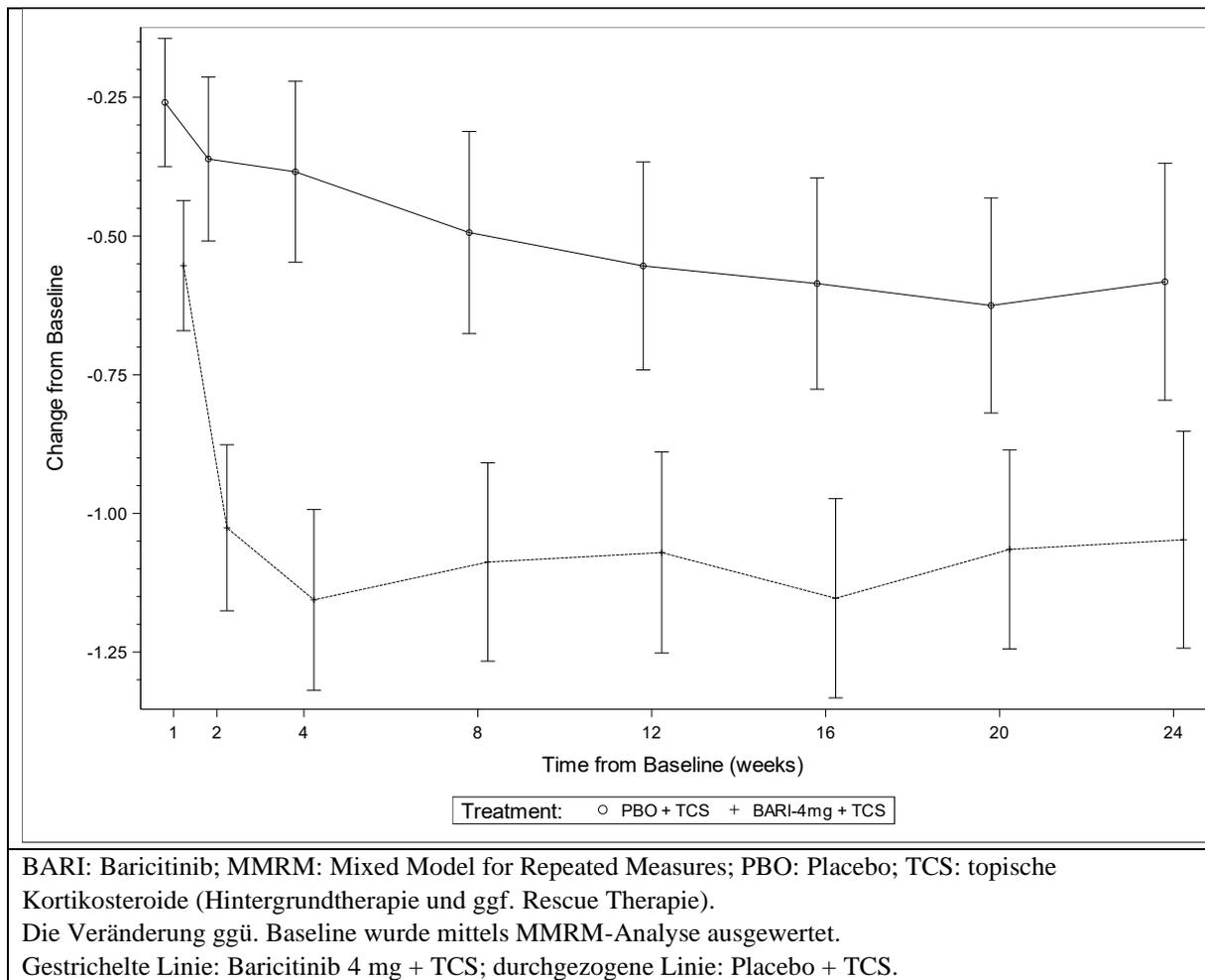


Abbildung 4-10: Veränderung des PGI-S-AD von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Über alle Messzeitpunkte von Woche 1 bis Woche 24 nahm der mittlere PGI-S-AD unter Baricitinib 4 mg + TCS stärker ab als unter Placebo + TCS (jeweils ggü. Baseline): Die Kurven für die Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline verlaufen von Woche 1 bis Woche 24 klar separiert zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS. An keinem der untersuchten Messzeitpunkte zeigt sich eine Überschneidung der jeweiligen Konfidenzintervalle.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.6 Juckreiz (Itch NRS)

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Juckreiz

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Das Symptom Juckreiz wurde über die Itch NRS erhoben, ein validiertes und sensitives Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden. Der Werte-Bereich des Messinstruments liegt zwischen 0 und 10 Punkten, wobei eine niedrige Punktzahl eine niedrige Schwere des Juckreizes widerspiegelt. Eine Reduktion um $\geq 4,0$ Punkte in der Itch NRS gilt als klinisch relevante Verringerung des Juckreizes.</p> <p>Für weitere Details zur Itch NRS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierung (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle) wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen:</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24</p> <p>Die Analyse wurde für Patienten in der ITT Population durchgeführt, die zu Baseline einen Itch NRS Score $\geq 4,0$ aufwiesen (Itch NRS Population).</p> <p>Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Itch NRS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in der ITT Population dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen umfassten eine Ereigniszeitanalyse sowie die Auswertung des Anteils der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 auf Basis der ITT Population, d.h. unabhängig von der Symptomatik zu Baseline.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und den ergänzenden sowie Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2 bzw. Abschnitt 4.2.5.4.</p>
ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRS: Numeric Rating Scale.	

Tabelle 4-62: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf Juckreiz

Studie	JAIN
Zusammenfassende Statistik (Itch NRS Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-40
Zusammenfassende Statistik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-41
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Itch NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-64
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Itch NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-42
Hauptanalyse	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Itch NRS Population)	Tabelle 4-65
Sensitivitätsanalysen	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-43
Zeit bis zum erstmaligen Itch NRS-Ansprechen (ITT Population)	Tabelle 4-66 Abbildung 4-11
Ergänzende Analysen	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Itch NRS Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-44
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-45
Graphische Darstellung der Veränderung des Itch NRS Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Abbildung 4-12
Veränderung des Itch NRS Scores nach Erhebungszeitpunkt ggü. Baseline (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-46
Δ Differenz der Veränderung des Itch NRS Scores nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-47
ITT: Intention to treat; NRS: Numeric Rating Scale.	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Juckreiz 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) und die entsprechende Itch NRS Population waren im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-64 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des Itch NRS zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-64: Vollständigkeit der Itch NRS-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	90 (97,8)	69 (88,5)	93 (100,0)	48 (78,7)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	97,8	75,0	100,0	51,6
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; NRS: Numeric Rating Scale; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der Itch NRS-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline 97,8% vs. 100,0%; zu Woche 24 betrug diese 88,5% vs. 78,7%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil

der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig verließen, wurden für den Endpunkt Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit.

Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Darüber hinaus wurde die Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) auch in der ITT Population als Sensitivitätsanalyse untersucht.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurde eine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt. Diese Analysen werten Patienten, die vor Woche 24 die Studie abbrachen, als (links-)zensiert.

Als ergänzende Analyse wurde mittels MMRM die Veränderung des Itch NRS Scores ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvsiste sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) für Juckreiz in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Itch NRS Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD ^b [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – Juckreiz					
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)	25/76 (32,89)	9/85 (10,59)	2,85 [1,43; 5,68] 0,0029	4,10 [1,76; 9,51] 0,0010	0,223 [0,099; 0,347] 0,0004
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. b: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Itch NRS Population beinhaltet Patienten aus der ITT Population, welche einen Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen.					

In der Itch NRS Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant knapp dreimal so hoher Anteil von Patienten eine Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (32,89% vs. 10,59%; RR = 2,85; 95%-KI [1,43; 5,68]; p = 0,0029).

In der ITT Population bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

Tabelle 4-66 bzw. Abbildung 4-11 zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$).

Tabelle 4-66: Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI]	HR [95%-KI]
	Median in Tagen [95%-KI]	Median in Tagen [95%-KI]	p-Wert
JAIN			
Morbidität – Juckreiz			
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)	83,98 [74,42;90,20] 9,0 [6,00;15,00]	59,09 [46,40;69,74] 104,0 [52,00; n.e.]	2,39 [1,65;3,45] <,0001
<p>Bari: Baricitinib; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht evaluierbar; NRS: Numeric Rate Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4. Ereignis bezieht sich auf die erstmalige Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$); kumulative Inzidenz bis Woche 24. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.</p>			

Die Ereigniszeitanalyse für die Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) ergab ein HR = 2,39 (95%-KI [1,65; 3,45]); der Behandlungsarm-Unterschied war statistisch signifikant ($p <,0001$).

Die Ereigniszeitanalyse unterstreicht die Robustheit der Effekte zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS aus der Hauptanalyse.

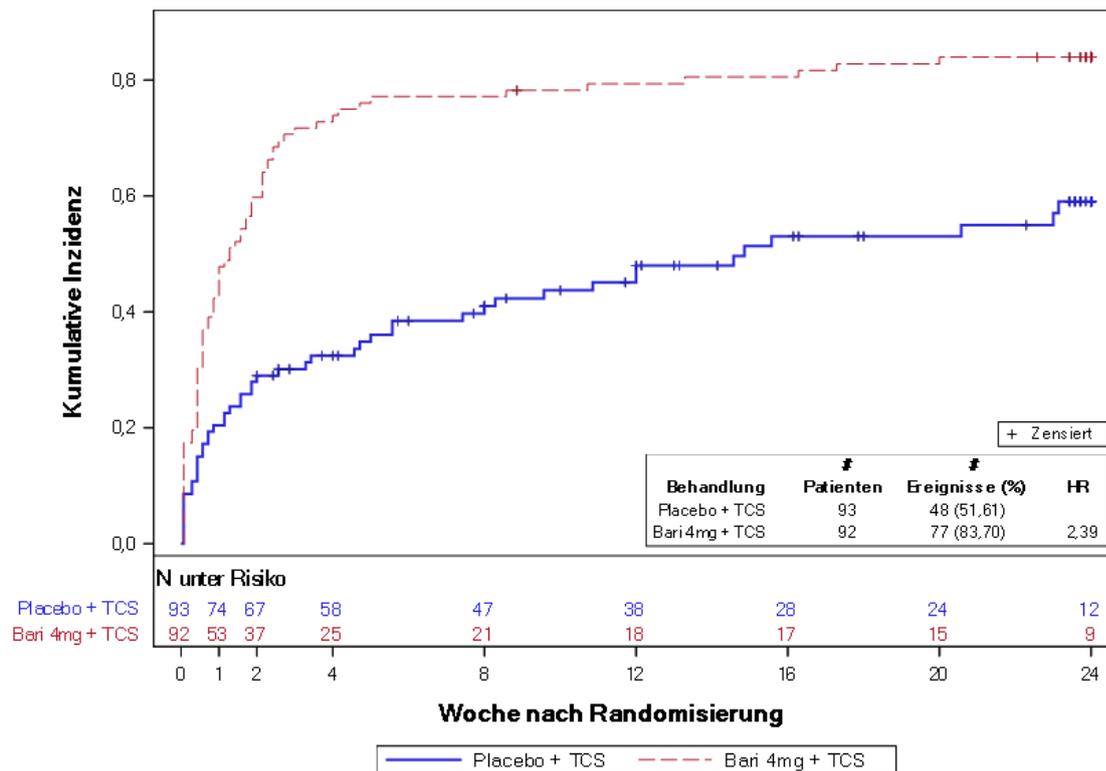


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Abbildung 4-12 zeigt die ergänzende Analyse der Veränderung des Itch NRS Scores über die Zeit.

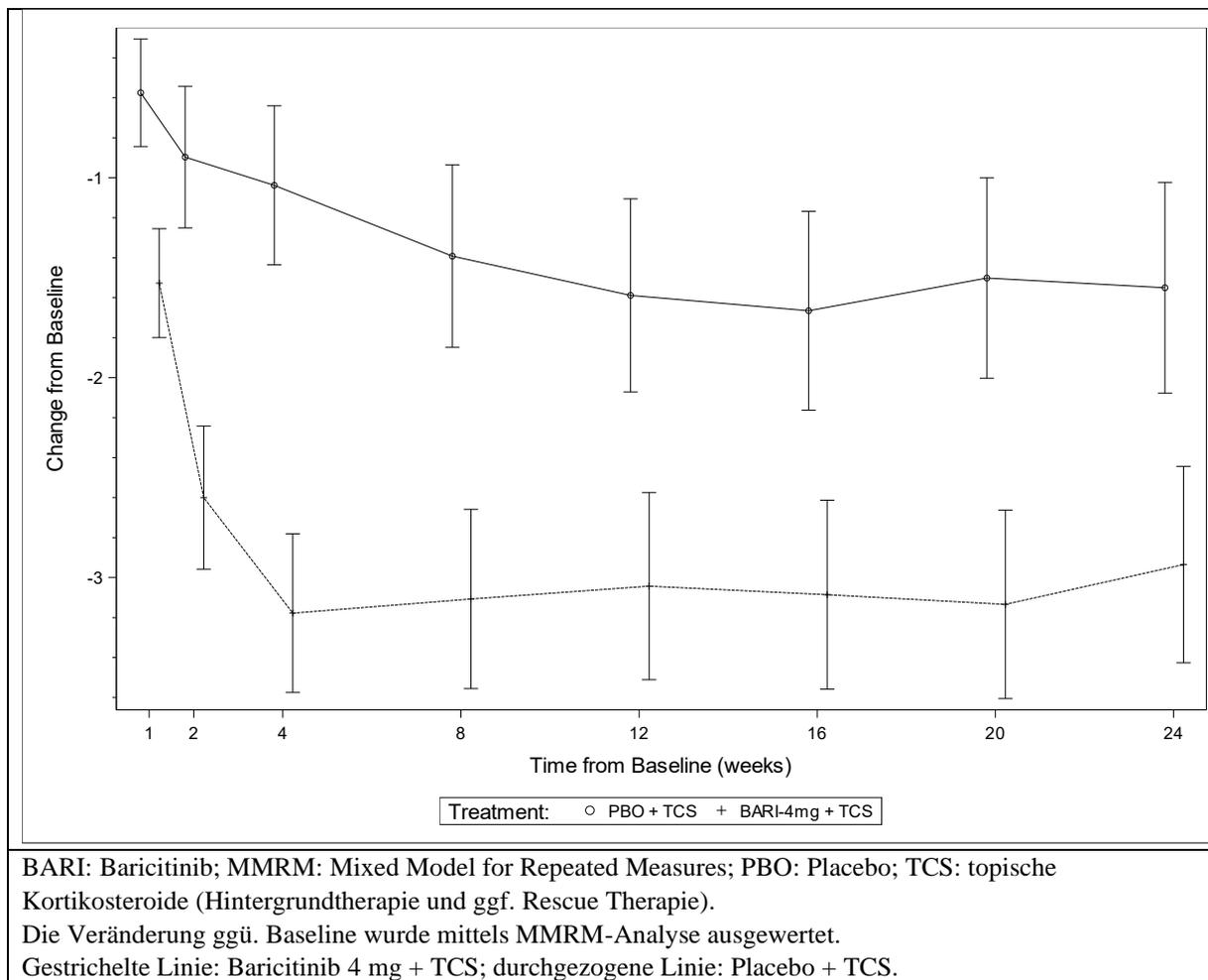


Abbildung 4-12: Veränderung des Itch NRS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Wie die grafische Darstellung der Veränderung des Itch NRS Scores über die Zeit illustriert, war ab Woche 1 bis Woche 24 die Reduktion des Itch NRS Scores unter Baricitinib 4 mg + TCS durchgehend stärker als unter Placebo + TCS: Die Kurven des Baricitinib 4 mg + TCS- und des Placebo + TCS-Arms verlaufen ab Woche 1 separiert; an keinem der untersuchten Messzeitpunkte zeigt sich eine Überschneidung der jeweiligen Konfidenzintervalle. Diese Analysen unterstützen somit die Schlussfolgerungen aus der Hauptanalyse, welche einen Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich der Reduktion des Juckreizes zeigt.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.7 Hautschmerzen (Skin Pain NRS)

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Hautschmerzen

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Hautschmerzen wurden mittels Skin Pain NRS erhoben. Hierbei handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Bewertung der Gesamtschwere des Hautschmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden durch den Patienten selbst. Der Werte-Bereich umfasst 0 (keine Hautschmerzen) bis max. 10 (stärkste vorstellbare Hautschmerzen).</p> <p>Für weitere Details zur Skin Pain NRS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierung wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle):</p> <p>Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24</p> <p>Die Analyse wurde für Patienten in der ITT Population durchgeführt, die zu Baseline einen Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ aufwiesen (Skin Pain NRS Population).</p> <p>Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des Skin Pain NRS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in der ITT Population dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen umfassten eine Ereigniszeitanalyse sowie die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 auf Basis der ITT Population, d.h. unabhängig von der Symptomatik zu Baseline.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und den ergänzenden Analysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2 bzw. Abschnitt 4.2.5.4.</p>
ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRS: Numeric Rating Scale.	

Tabelle 4-68: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf Hautschmerzen

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (Skin Pain NRS Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-48
Zusammenfassende Statistik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-49
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Skin Pain NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-70
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Skin Pain NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-50
Hauptanalyse	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Skin Pain NRS Population)	Tabelle 4-71
Sensitivitätsanalysen	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-51
Zeit bis zum erstmaligen Skin Pain NRS-Ansprechen (ITT Population)	Tabelle 4-72 Abbildung 4-13
Ergänzende Analysen	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Skin Pain NRS Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-52
Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-53
Graphische Darstellung der Veränderung des Skin Pain NRS Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Abbildung 4-14
Veränderung des Skin Pain NRS Scores nach Erhebungszeitpunkt ggü. Baseline (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-54
Δ Differenz der Veränderung des Skin Pain NRS Scores nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme) ^c	Anhang 4-G-Tabelle 4-55
ITT: Intention to treat; NRS: Numeric Rating Scale.	

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

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Hautschmerzen 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) und die entsprechende Skin Pain Analysepopulation waren im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-70 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des Skin Pain NRS zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-50 dargestellt.

Tabelle 4-70: Vollständigkeit der Skin Pain NRS-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	90 (97,8)	69 (88,5)	93 (100,0)	48 (78,7)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	97,8	75,0	100,0	51,6
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; NRS: Numeric Rating Scale; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der Skin Pain NRS-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline 97,8% vs. 100,0%; zu Woche 24 betrug diese 88,5% vs. 78,7%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil

der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig verließen, wurden für den Endpunkt Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit.

Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Darüber hinaus wurde die Reduktion des Skin Pain Scores ($\geq 4,0$) auch in der ITT Population als Sensitivitätsanalyse untersucht.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurde eine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Als ergänzende Analyse wurde mittels MMRM die Veränderung des Skin Pain NRS Scores ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvisite sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) für Hautschmerzen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Skin Pain NRS Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD ^b [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – Hautschmerzen					
Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$)	23/70 (32,86)	11/78 (14,10)	2,17 [1,15; 4,08] 0,0166	3,01 [1,33; 6,82] 0,0081	0,188 [0,053; 0,322] 0,0063
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. b: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Skin Pain NRS Population beinhaltet Patienten aus der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score für Hautschmerzen $\geq 4,0$ zu Baseline.					

In der Skin Pain NRS Population zeigte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant über doppelt so hoher Anteil von Patienten eine Reduktion des Skin Pain NRS Scores um $\geq 4,0$ als im Placebo + TCS-Arm (32,86% vs. 14,10%; RR = 2,17; 95%-KI [1,15; 4,08]; p = 0,0166).

In der ITT Population bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil von Baricitinib 4 mg + TCS.

Tabelle 4-72 bzw. Abbildung 4-13 zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$).

Tabelle 4-72: Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
JAIN			
Morbidität – Hautschmerzen			
Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$)	86,23 [76,95;91,96] 6,0 [4,00;9,00]	64,88 [52,75;74,63] 32,0 [14,00;107,0]	1,91 [1,34;2,71] 0,0003
<p>Bari: Baricitinib; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rate Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt.</p> <p>Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert.</p> <p>Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4.</p> <p>Ereignis bezieht sich auf die erstmalige Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$); kumulative Inzidenz bis Woche 24.</p> <p>Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.</p>			

Die Ereigniszeitanalyse für die Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) ergab ein HR = 1,91 (95%-KI [1,34; 2,71]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p < ,0003$).

Die Ereigniszeitanalyse unterstreicht die Robustheit der Effekte zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS aus der Hauptanalyse.

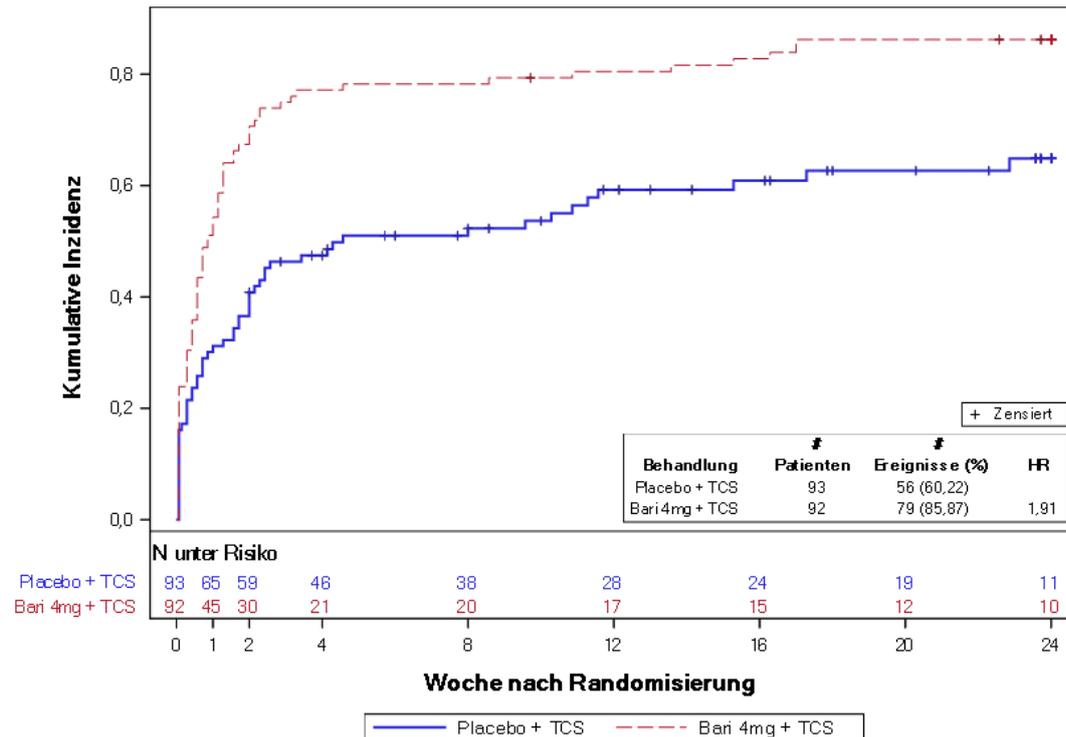


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur erstmaligen Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Da in beiden Behandlungsarmen jeweils ca. ein Fünftel der Patienten bereits zu Baseline einen Skin Pain NRS Score von $< 4,0$ aufwies, beträgt die kumulative Inzidenz bereits ca. 0,2 zu Baseline.

Abbildung 4-14 zeigt die ergänzende Analyse der Veränderung des Skin Pain NRS über die Zeit.

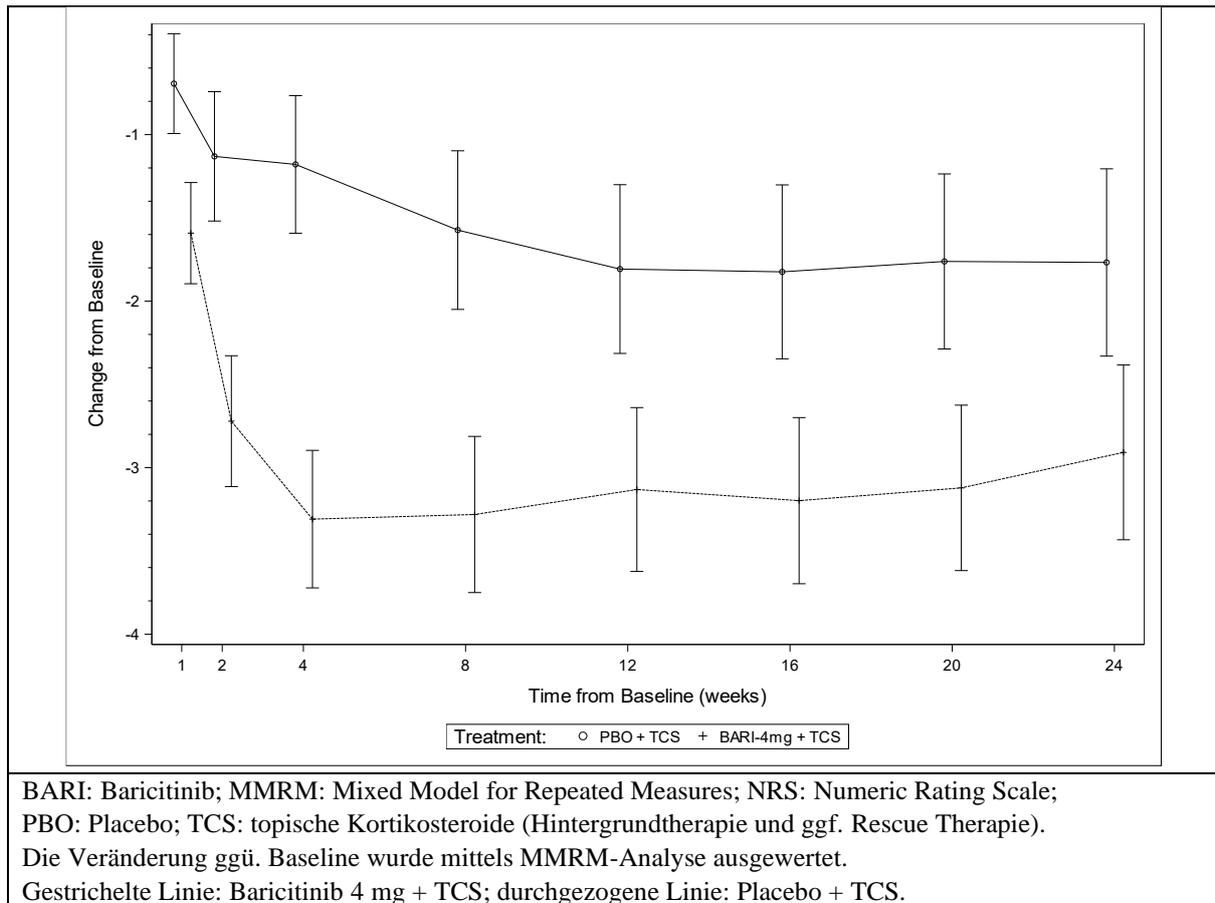


Abbildung 4-14: Veränderung des Skin Pain NRS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Wie die grafische Darstellung der Veränderung des Skin Pain NRS Scores über die Zeit illustriert, waren ab Woche 1 bis Woche 24 die Skin Pain NRS Scores unter Baricitinib 4 mg + TCS durchgehend stärker reduziert als unter Placebo + TCS, jeweils ggü. Baseline: Die Kurven des Baricitinib 4 mg + TCS- und des Placebo + TCS-Arms verlaufen ab Woche 1 separiert; an keinem der untersuchten Messzeitpunkte zeigt sich eine Überschneidung der jeweiligen Konfidenzintervalle. Diese Analysen unterstützen somit die Schlussfolgerungen aus der Hauptanalyse eines Vorteils von Baricitinib 4 mg + TCS ggü. Placebo + TCS.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.8 Ängstliche und depressive Symptomatik (HADS)

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von ängstlicher und depressiver Symptomatik

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Die validierte HADS erfasst die patientenberichtete Ausprägung depressiver und ängstlicher Symptomatik während der vergangenen Woche. Der Fragebogen besteht aus einer Angst- und einer Depressionssubskala, wobei der Wertebereich für die Subskalen jeweils 0 – 21 umfasst. Höhere Werte zeigen hierbei eine größere psychische Beeinträchtigung an.</p> <p>Für weitere Details zum HADS, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierungen wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle):</p> <p>Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0 in Woche 24</p> <p>Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0 in Woche 24</p> <p>Die Analyse wurde für Patienten in der ITT Population durchgeführt, welche einen HADS Subscore für Angst bzw. Depression von jeweils $\geq 8,0$ zu Baseline aufwiesen (HADS Anxiety bzw. Depression Population).</p> <p>Als ergänzende Analyse wird die Veränderung der Scores der beiden Subskalen von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in der ITT Population dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen umfassten Ereigniszeitanalysen sowie die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0 bzw. Depression < 8,0 in Woche 24 auf Basis der ITT Population, d.h. unabhängig von der Symptomatik zu Baseline.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und den ergänzenden Analysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2 bzw. Abschnitt 4.2.5.4.</p>
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.	

Tabelle 4-74: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf depressiver und ängstlicher Symptomatik

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (ITT Population; Subscores für ängstliche und depressive Symptomatik)	Anhang 4-G-Tabelle 4-56
Zusammenfassende Statistik (HADS Anxiety Population; Subscore für ängstliche Symptomatik)	Anhang 4-G-Tabelle 4-57
Zusammenfassende Statistik (HADS Depression Population; Subscore für depressive Symptomatik)	Anhang 4-G-Tabelle 4-58
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des HADS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-76
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des HADS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-59
Hauptanalyse	
Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche bzw. depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (HADS Anxiety Population und HADS Depression Population)	Tabelle 4-77
Sensitivitätsanalysen	
Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche bzw. depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-60
Zeit bis zum ersten HADS-Ansprechen (ITT Population)	Tabelle 4-78 Abbildung 4-15
Ergänzende Analysen	
Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (HADS Anxiety Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-61
Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-62
Anteil der Patienten mit HADS Subscores für depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (HADS Depression Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-63
Anteil der Patienten mit HADS Subscores für depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-64
Graphische Darstellung der Veränderung ggü. Baseline (ITT Population)	Abbildung 4-16
Veränderung der HADS Subscores für ängstliche und depressive Symptomatik ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-65
Δ Differenz der Veränderung der HADS Subscores für ängstliche und depressive Symptomatik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-66
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat.	

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf der depressiven und ängstlichen Symptomatik 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Das Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils < 8,0 und die jeweils entsprechenden HADS Anxiety bzw. Depression Population waren im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-76 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des HADS zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-76: Vollständigkeit der HADS-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Subscore für Angst				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	73 (93,6)	93 (100,0)	60 (98,4)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	98,9	79,3	100,0	64,5
Subscore für Depression				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	73 (93,6)	93 (100,0)	60 (98,4)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	98,9	79,3	100,0	64,5
Bari: Baricitinib; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).				
a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche.				
b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der Erhebung des HADS (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline für den Subscore Angst und für den Subscore Depression 98,9% vs. 100,0%; zu Woche 24 betragen diese für beide Subscores 93,6% vs. 98,4%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig verließen, wurden für die Endpunkte Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0 bzw. Depression < 8,0 in Woche 24 gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit.

Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Darüber hinaus wurde das Erreichen der jeweiligen HADS Subscores für Angst und Depression (< 8,0) auch in der ITT Population als Sensitivitätsanalyse untersucht.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurden Ereigniszeit-Analysen durchgeführt. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Als ergänzende Analysen wurde mittels MMRM die Veränderung der jeweiligen HADS Subscores ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvsiste sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

Stellen Sie die Ergebnisse für Endpunkte basierend auf depressiver und ängstlicher Symptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche bzw. depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HADS Anxiety bzw. Depression Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – Ängstliche und depressive Symptomatik					
Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0	17/34 (50,00)	7/36 (19,44)	2,17 [1,01; 4,70] 0,0485	3,16 [1,06; 9,39] 0,0388	0,255 ^b [0,049; 0,461] 0,0150
Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0	15/25 (60,00)	8/29 (27,59)	1,97 [0,97; 4,01] 0,0597	3,21 [0,99; 10,43] 0,0528	0,243 [-0,001; 0,488] 0,0507
Bari: Baricitinib; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. b: Modell-Faktor Region umfasst nur 2 Kategorien (Europa/andere). Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst \geq 8,0 bzw. für Depression \geq 8,0 zu Baseline (HADS Anxiety bzw. Depression Population).					

In der HADS Anxiety Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant mehr als doppelt so hoher Anteil von Patienten einen HADS Subscore für Angst

< 8,0 als im Placebo + TCS-Arm (50,00% vs. 19,44%; RR = 2,17; 95%-KI [1,01; 4,70]; p = 0,0485).

In der HADS Depression Population zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich des Erreichens eines HADS Subscores für Depression < 8,0 (60,00% vs. 27,59%; RR = 1,97; 95%-KI [0,97; 4,01]), der jedoch nicht statistisch signifikant war (p = 0,0597).

In der ITT Population bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich des Erreichens eines HADS Subscore für Angst < 8,0.

Tabelle 4-78 bzw. Abbildung 4-15 zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils < 8,0.

Tabelle 4-78: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression < 8,0 bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
JAIN			
Morbidität – Ängstliche und depressive Symptomatik			
Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0	92,24 [83,27; 96,49] 0,5 [n.e.; n.e.]	84,52 [74,43; 90,86] 0,5 [n.e.; n.e.]	1,02 [0,75; 1,39] 0,9009
Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0	98,91 [87,37; 99,91] 0,5 [n.e.; n.e.]	88,89 [79,94; 93,99] 0,5 [n.e.; n.e.]	1,25 [0,92; 1,70] 0,1490
Bari: Baricitinib; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht evaluierbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4. Ereignis bezieht sich auf das erstmalige Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression von jeweils < 8,0; kumulative Inzidenz bis Woche 24. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.			

Die Ereigniszeitanalyse für das Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression < 8,0 ergab ein HR = 1,02 (95%-KI [0,75; 1,39]) bzw. 1,25 (95%-KI [0,92; 1,70]), wobei die Behandlungsarm-Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant waren (p = 0,9009 bzw. p = 0,1490).

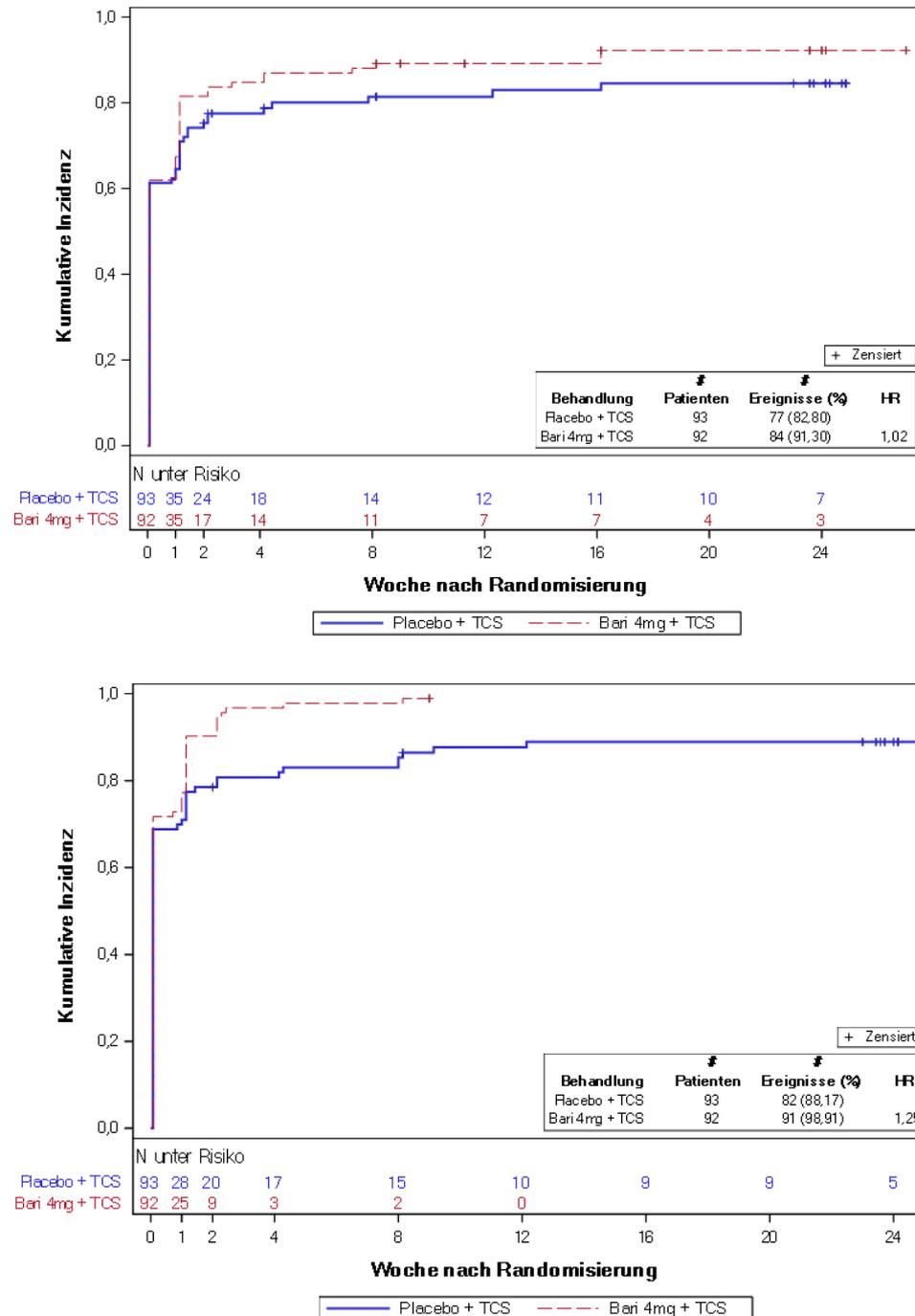


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines HADS Subscores für Angst bzw. Depression < 8,0 bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).

Die kumulative Inzidenz (1-KM) für den Subscore für Angst ist oben, für den Subscore für Depression unten abgebildet. Da in beiden Behandlungsarmen ca. jeweils zwei Drittel der Patienten bereits zu Baseline einen HADS Subscore für Angst bzw. Depression von jeweils < 8,0 aufwiesen, beträgt die kumulative Inzidenz bereits zu Baseline mehr als 0,6.

Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17 zeigen die ergänzenden Analysen der Veränderung der jeweiligen HADS Subscores über die Zeit.

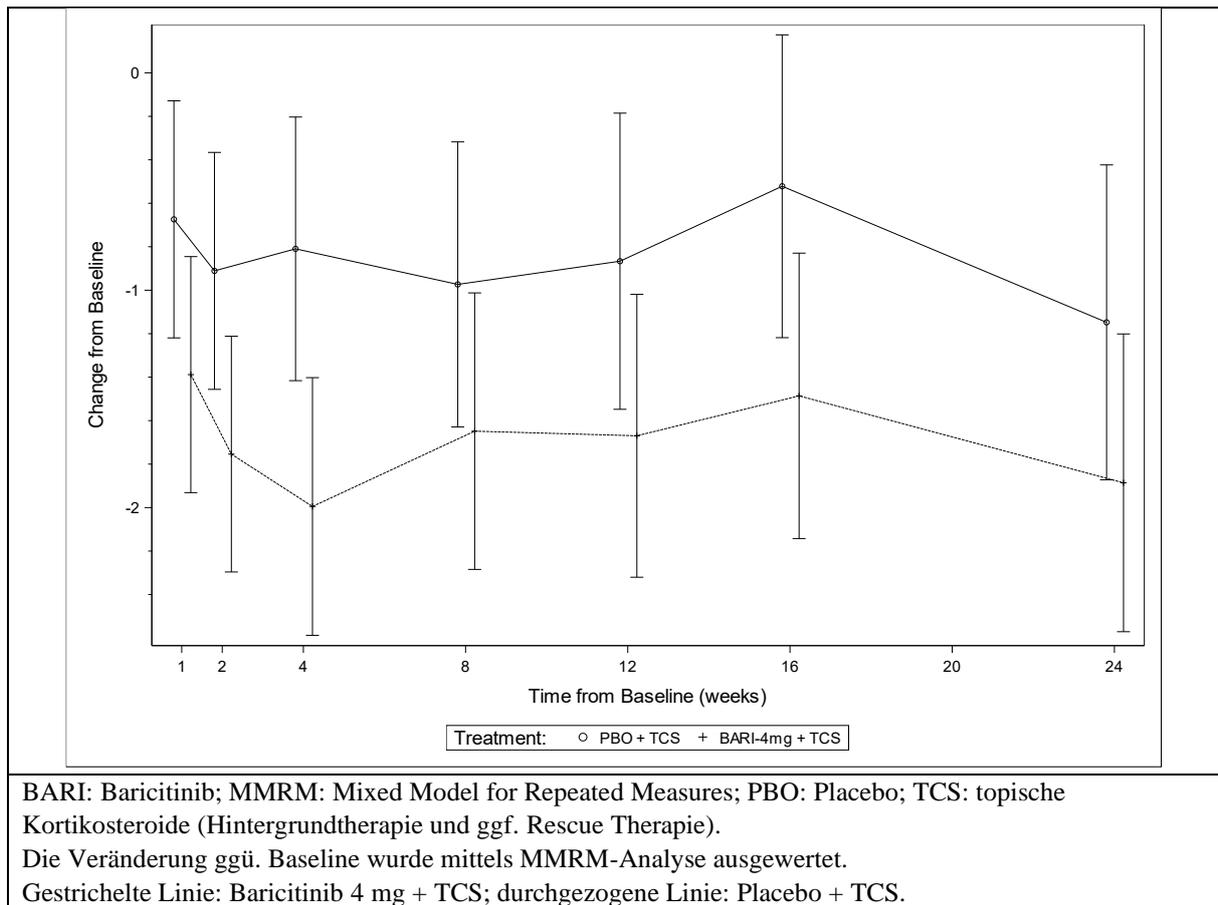


Abbildung 4-16: Veränderung des HADS Subscores für Angst von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Für den HADS Subscore für Angst zeigte sich zu allen Auswertungszeitpunkten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm eine größere Verringerung ggü. Baseline als im Placebo + TCS-Arm. Die jeweiligen Konfidenzintervalle beider Kurven überlappten über den gesamten untersuchten Zeitraum von 24 Wochen.

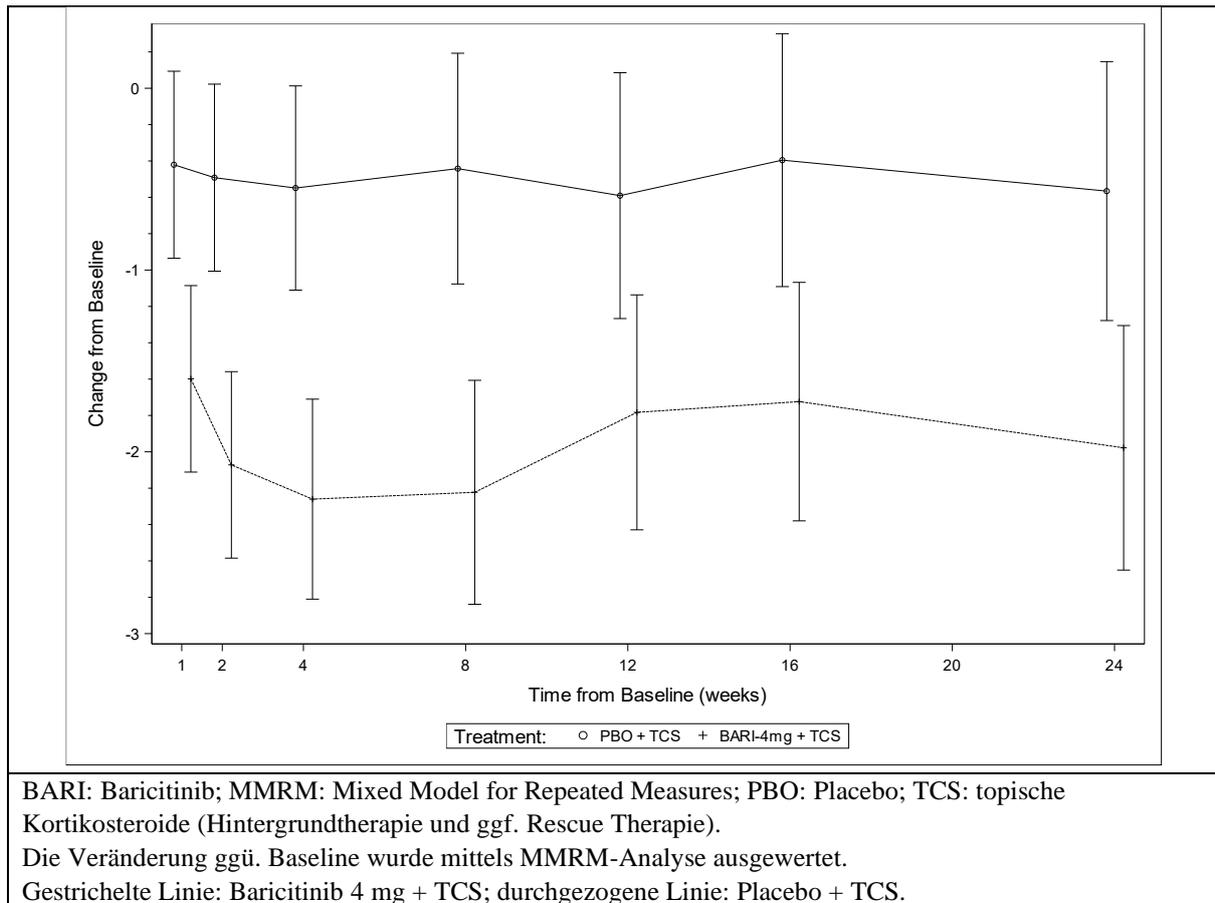


Abbildung 4-17: Veränderung des HADS Subscores für Depression von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Über alle Messzeitpunkte von Woche 1 bis Woche 24 zeigte sich eine größere Verringerung des HADS Subscores für Depression im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm, jeweils ggü. Baseline, als im Placebo + TCS-Arm. Die Kurven für die Veränderung des HADS Subscores für Depression ggü. Baseline verlaufen von Woche 1 bis Woche 24 klar separiert zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS. Von wenigen Ausnahmen abgesehen zeigten sich keine Überschneidungen der jeweiligen Konfidenzintervalle an den untersuchten Messzeitpunkten.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.2.9 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Der EQ-5D-5L, ein etablierter, validierter indikationsübergreifender Patientenfragebogen, wurde zur Erfassung des Gesundheitszustandes eingesetzt. Die EQ-5D VAS reicht von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (0 mm) bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ (100 mm).</p> <p>Für weitere Details zum EQ-5D-5L, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierung (berechnet mittels MMRM) wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen:</p> <p>Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24</p> <p>Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>
EQ-5D(-5L): European Quality of Life – 5 Dimensions (5 Level); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; VAS: visuelle Analogskala.	

Tabelle 4-80: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf dem Gesundheitszustand

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-67
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EQ-5D zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-82
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EQ-5D zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-68
Hauptanalyse	
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24 (ITT Population)	Tabelle 4-83
Ergänzende Analysen	
Graphische Darstellung der Veränderung der EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkt ggü. Baseline (ITT Population)	Abbildung 4-18
Veränderung des EQ-5D VAS Scores nach Erhebungszeitpunkt ggü. Baseline (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-69
Δ Differenz der Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-70
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; VAS: visuelle Analogskala.	

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt basierend auf dem Gesundheitszustand 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Veränderung der EQ-5D VAS ggü. Baseline war im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-82 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des EQ-5D zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-68 dargestellt.

Tabelle 4-82: Vollständigkeit der EQ-5D-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	76 (97,4)	93 (100,0)	61 (100,0)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	98,9	82,6	100,0	65,6
Bari: Baricitinib; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der EQ-5D-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline 98,9% vs. 100,0%; zu Woche 24 betrug diese 97,4% vs. 100,0%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die durchgeführte MMRM-Analyse dient dazu, den der Therapie per Modell eindeutig zuschreibbaren Behandlungseffekt zu bestimmen. Sie nimmt an, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvisite sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS Scores für Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	Baseline	Veränderung ggü. Baseline	
	N MW (SD)	N' LS Mean (SE)	N MW (SD)	N' LS Mean (SE)	
JAIN					
Morbidität – Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	91 57,31 (22,20)	73 13,34 (2,20)	93 58,37 (19,79)	60 3,77 (2,35)	9,57 [3,37; 15,78] 0,003 0,516 [0,169; 0,863]
<p>Bari: Baricitinib; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten in Woche 24; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und Rescue Therapie); VAS: visuelle Analogskala.</p> <p>a: LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.</p>					

Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS zeigten Patienten einen statistisch größeren mittleren Anstieg im EQ-5D VAS Score als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = 9,57; 95%-KI [3,37; 15,78]; p = 0,003).

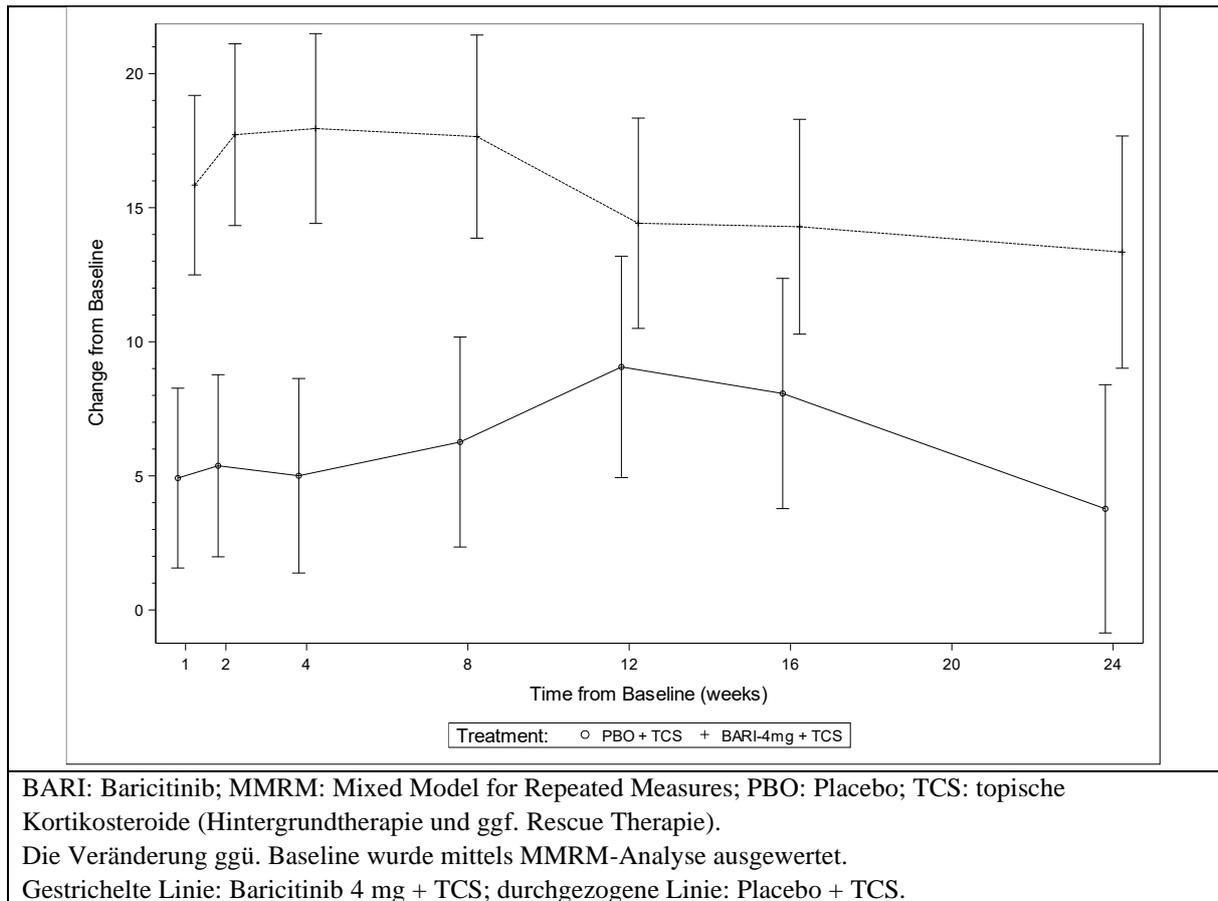


Abbildung 4-18: Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Über alle Messzeitpunkte von Woche 1 bis Woche 24 nahm der mittlere EQ-5D VAS Score unter Baricitinib 4 mg + TCS stärker zu als unter Placebo + TCS (jeweils ggü. Baseline): Die Kurven für die Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline verlaufen von Woche 1 bis Woche 24 klar separiert zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS. Von wenigen Ausnahmen abgesehen zeigten sich keine Überschneidungen der jeweiligen Konfidenzintervalle an den untersuchten Messzeitpunkten.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von generischer gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels SF-36 abgefragt. Der SF-36 ist ein validierter, generischer Patientenfragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität, basierend auf einem 1-wöchigen Erinnerungszeitraum. Er besteht aus insgesamt acht Domänen, die in zwei übergeordnete Summenscores, der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS), zusammengefasst werden. Insgesamt kann jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Für weitere Details zum SF-36, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierungen wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS Summenscores ($\geq 3,8$) in Woche 24 • Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS Summenscores ($\geq 4,6$) in Woche 24 <p>Als ergänzende Analyse wird die Veränderung der Summenscores und der Einzelscores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).</p> <p>Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.</p>	

Tabelle 4-85: Übersicht zu Ergebnistabellen, Sensitivitätsanalysen und unterstützenden Analysen von Endpunkten basierend auf generischer gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (ITT Population ohne Japan; PCS Summenscore)	Anhang 4-G-Tabelle 4-71
Zusammenfassende Statistik (ITT Population; MCS Summenscore)	Anhang 4-G-Tabelle 4-72
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SF-36 PCS bzw. SF-36 MCS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-87 Tabelle 4-88
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SF-36 PCS bzw. SF-36 MCS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-73 Anhang 4-G-Tabelle 4-74
Hauptanalyse	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population)	Tabelle 4-89
Sensitivitätsanalyse	
Zeit bis zum erstmaligen SF-36 PCS- bzw. MCS-Ansprechen (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population)	Tabelle 4-90 Abbildung 4-19
Ergänzende Analyse	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) in Woche 24 (ITT Population ohne Japan, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-75
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-76
Graphische Darstellung der Veränderung des SF-36 PCS ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population ohne Japan)	Abbildung 4-20
Graphische Darstellung der Veränderung des SF-36 MCS ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Abbildung 4-21
Veränderung des SF-36 PCS Summenscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population ohne Japan, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-77
Δ Differenz der Veränderung des SF-36 PCS Summenscores nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population ohne Japan, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-78
Veränderung der SF-36 PCS Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population ohne Japan, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-79
Δ Differenz der Veränderung der SF-36 PCS Subscores nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population ohne Japan, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-80
Veränderung des SF-36 MCS Summenscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-81
Δ Differenz der Veränderung des SF-36 MCS Summenscores nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-82
Veränderung der SF-36 MCS Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-83
Δ Differenz der Veränderung der SF-36 MCS Subscores nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-84
ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.	

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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte basierend auf generischer gesundheitsbezogener Lebensqualität 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja ^a	niedrig
a: Für Patienten aus Japan lagen aus technischen Gründen keine Ergebnisse für den SF-36 PCS Summenscore vor.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Die Verbesserung der SF-36 PCS und MCS Summenscores um $\geq 3,8$ bzw. $\geq 4,6$ war jeweils im SAP präspezifiziert. Im Falle des SF-36 PCS Summenscores war die Datenerhebung in Japan technisch fehlerhaft, so dass die entsprechenden Ergebnisse nur der Vollständigkeit halber dargestellt werden.

Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des SF-36 PCS bzw. MCS zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-73 und Anhang 4-G-Tabelle 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-87: Vollständigkeit der SF-36 PCS-Erhebung (ITT Population ohne Japan)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 76 ^a		Placebo + TCS N = 78 ^a	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^b	75 (98,7)	58 (92,1)	77 (98,7)	46 (97,9)
Patienten mit Wert (ITT), % ^c	98,7	76,3	98,7	59,0
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: ITT Population ohne Japan. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. c: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population ohne Japan.				

Tabelle 4-88: Vollständigkeit der SF-36 MCS-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	73 (93,6)	92 (98,9)	60 (98,4)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	98,9	79,3	98,9	64,5
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragenbogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der Erhebung des SF-36 (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline für den PCS Summenscore jeweils 98,7% und für den MCS Summenscore jeweils 98,9%; zu Woche 24 betrug diese 92,1% vs. 97,9% bzw. 93,6% vs. 98,4%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen. Da die Datenerhebung des SF-36 PCS in Japan technisch fehlerhaft war, werden die entsprechenden Ergebnisse nur der Vollständigkeit halber dargestellt werden.

Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig verließen, wurden für die Endpunkte Verbesserung der SF-36 Subscores für

PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit.

Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurden Ereigniszeit-Analysen durchgeführt. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Als ergänzende Analysen wurde mittels MMRM die Veränderung des SF-36 MCS und PCS, jeweils ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studiervisite sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) Summenscores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) ^b	27/76 (35,53)	26/78 (33,33)	1,03 ^c [0,68; 1,57] 0,8746	1,11 [0,55; 2,23] 0,7734	0,014 [-0,122; 0,151] 0,8356
Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$)	30/92 (32,61)	22/93 (23,66)	1,38 [0,90; 2,13] 0,1399	1,86 [0,93; 3,73] 0,0787	0,090 ^d [-0,039; 0,219] 0,1737
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. b: ITT Population ohne Japan. c: Faktor Region wurde aus dem statistischen Modell entfernt. d: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.					

Ein numerisch größerer Anteil der Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm zeigte eine Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) als im Placebo + TCS-Arm (32,61% vs. 23,66%; RR = 1,38; 95%-KI [0,90; 2,13]); dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1399$).

Tabelle 4-90 bzw. Abbildung 4-19 zeigen die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) Summenscores.

Tabelle 4-90: Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) Summenscores für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
JAIN			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) ^a	77,33 [65,36; 85,61] 32,0 [30,00; 57,00]	70,40 [55,64; 81,05] 59,0 [30,00; 85,00]	1,47 [0,99; 2,19] 0,0572
Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$)	61,07 [49,97; 70,43] 57,0 [30,00; 127,0]	55,17 [43,42; 65,45] 85,0 [56,00; n.e.]	1,55 [1,04; 2,32] 0,0307
<p>Bari: Baricitinib; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n.e.: nicht evaluierbar; PCS: Physical Component Summary; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: ITT Population ohne Japan.</p> <p>Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt.</p> <p>Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert.</p> <p>Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4.</p> <p>Ereignis bezieht sich auf die erstmalige Verbesserung des SF-36 PCS bzw. MCS ; kumulative Inzidenz bis Woche 24.</p> <p>Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.</p>			

Die Ereigniszeitanalyse für die Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) ergab ein HR = 1,55 (95%-KI [1,04; 2,32]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0307$).

Anders als die Hauptanalyse, die zwar einen numerischen Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS anzeigte, demonstriert die Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

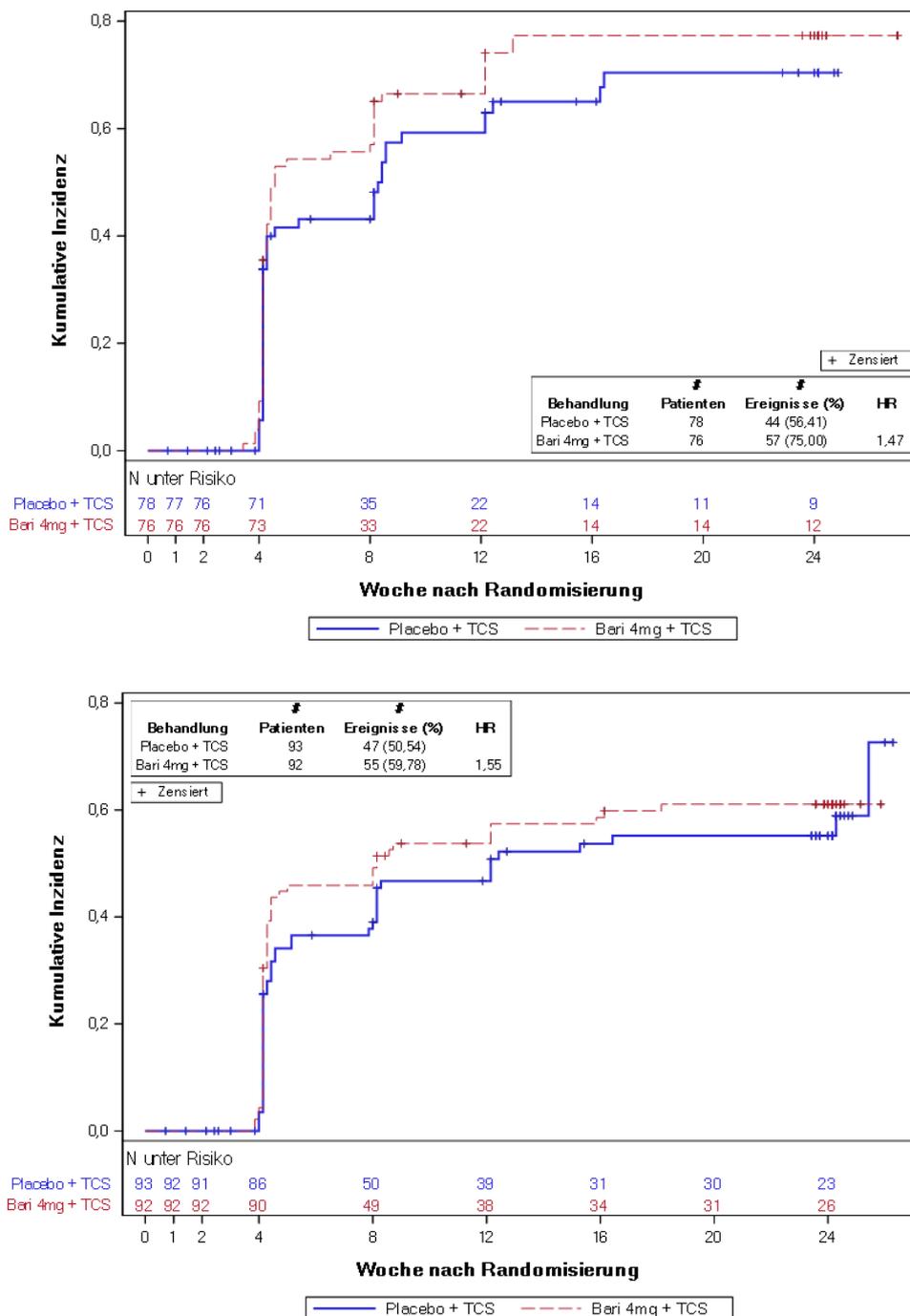


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zur Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) bzw. MCS ($\geq 4,6$) Summenscores für gesundheitsbezogene Lebensqualität bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan bzw. ITT Population)

Die kumulative Inzidenz (1-KM) für die Verbesserung im SF-36 PCS ($\geq 3,8$) ist oben, für die Verbesserung des MCS ($\geq 4,6$) unten dargestellt.

Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 zeigen die ergänzenden Analysen der Veränderung des SF-36 PCS bzw. MCS Summenscores über die Zeit.

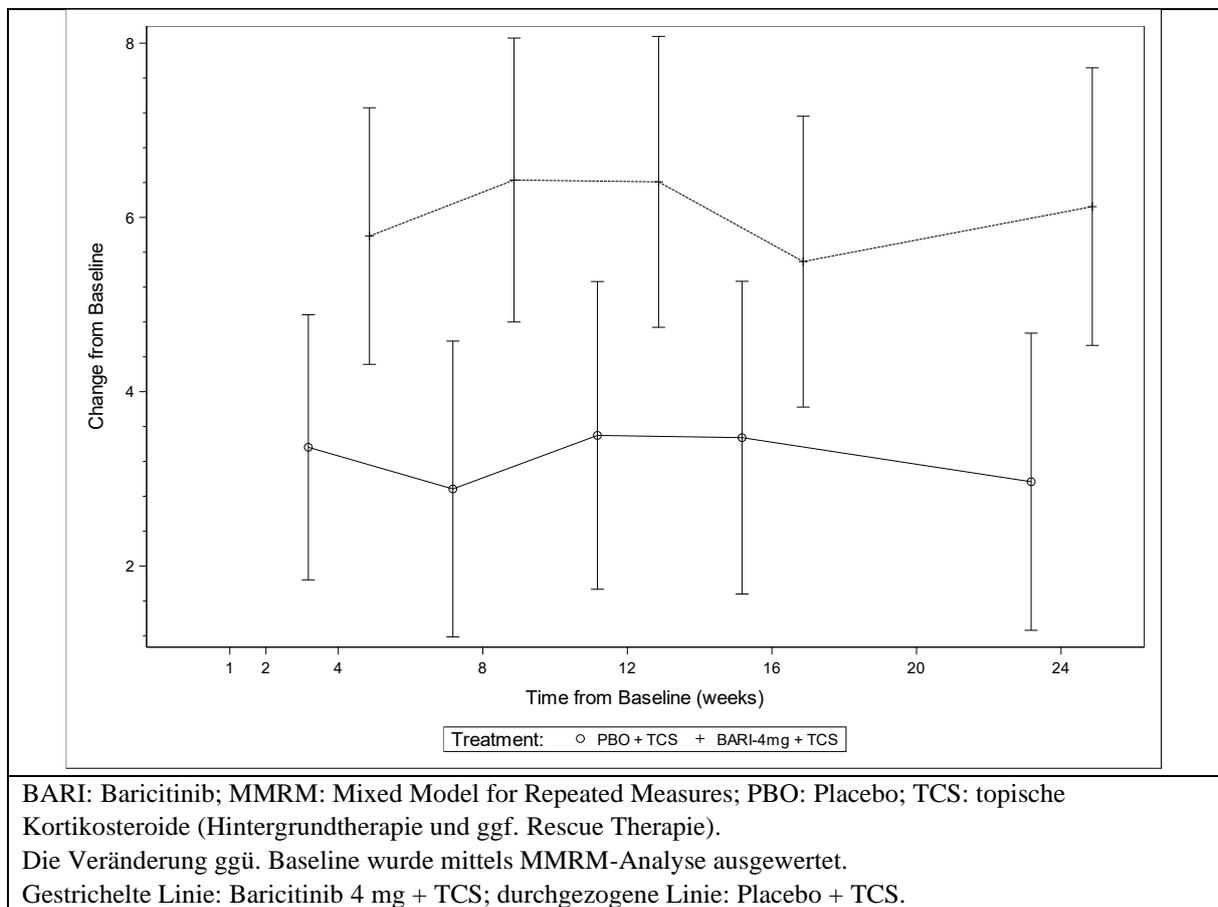


Abbildung 4-20: Veränderung des SF-36 PCS Summenscores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan)

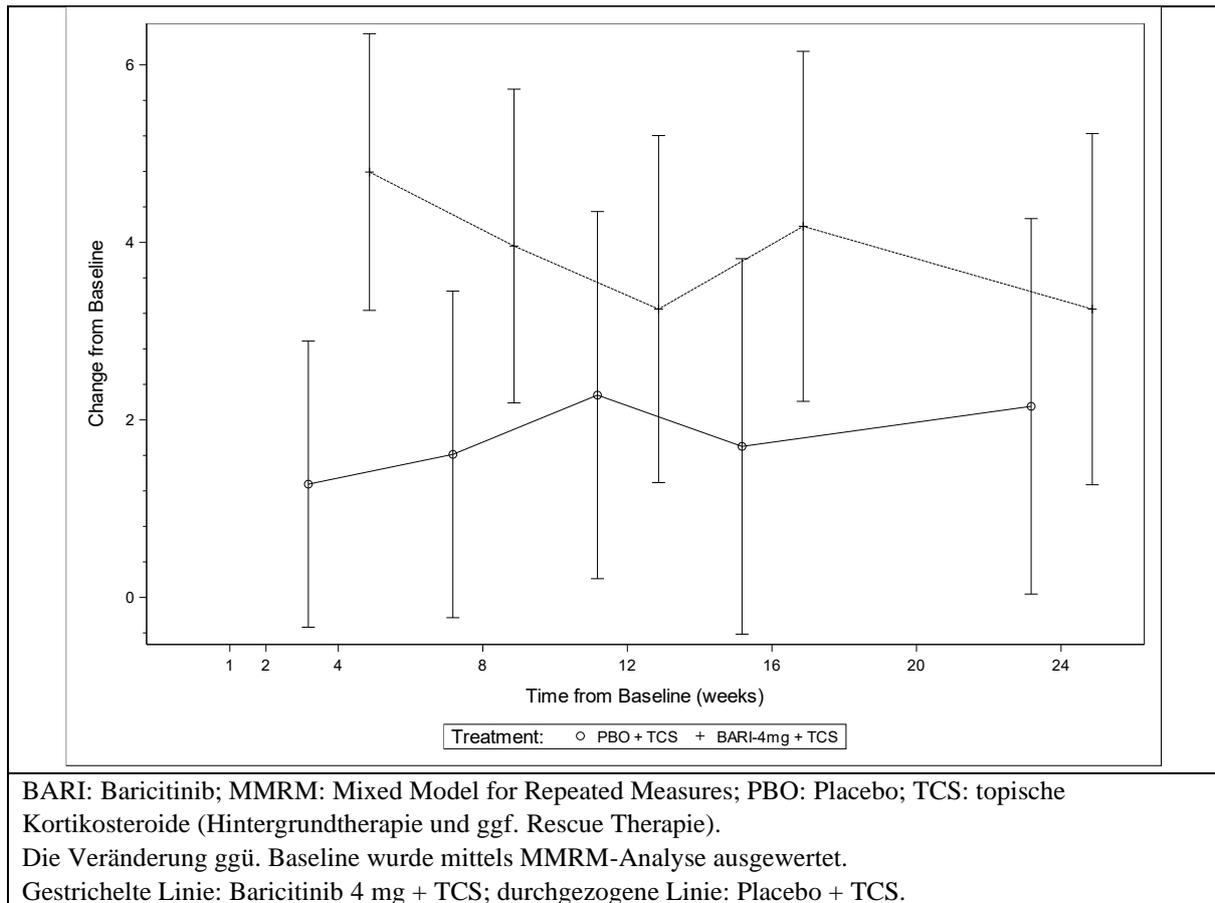


Abbildung 4-21: Veränderung des SF-36 MCS Summencores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) dargestellt in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Für den SF-36 MCS Summencore zeigte sich ein größerer Anstieg an allen Auswertungszeitpunkten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm, jeweils ggü. Baseline, als im Placebo + TCS-Arm. Es überlappten die jeweiligen Konfidenzintervalle beider Kurven.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.3.2 Krankheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung der krankheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, validierter Patientenfragebogen mit sechs Domänen und zehn Fragen (Items), die sich auf Beeinträchtigungen der befragten Personen in den vergangenen sieben Tagen beziehen. Der DLQI Total Score nimmt Werte zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 30 (sehr starke Beeinträchtigung) an.</p> <p>Für weitere Details zum DLQI, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierung wurde für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle):</p> <p>Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24</p> <p>Die Analyse wurde für Patienten in der ITT Population durchgeführt, die zu Baseline einen DLQI > 1 aufwiesen (DLQI Population).</p> <p>Als ergänzende Analyse wird die Veränderung des DLQI Total Scores und der Subskalen von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) für die ITT Population dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen umfassten eine Ereigniszeitanalyse sowie die Auswertung des Anteils der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 auf Basis der ITT Population, d.h. unabhängig von der Lebensqualität zu Baseline.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik zu den Hauptanalysen und den ergänzenden sowie Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 4.2.5.2 bzw. Abschnitt 4.2.5.4.</p>
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.	

Tabelle 4-92: Übersicht zu Ergebnistabellen und Sensitivitätsanalysen des Endpunkts basierend auf krankheitsbezogener Lebensqualität

Studie/ Analyse	JAIN
Zusammenfassende Statistik (DLQI Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-85
Zusammenfassende Statistik (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-86
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des DLQI zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population)	Tabelle 4-94
Angaben zur Vollständigkeit der Daten des DLQI zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-87
Hauptanalyse	
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 (DLQI Population)	Tabelle 4-95
Sensitivitätsanalysen	
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 (ITT Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-88
Zeit bis zum erstmaligen DLQI-Ansprechen (0 oder 1) (ITT Population)	Tabelle 4-96 Abbildung 4-22
Ergänzende Analysen	
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 (DLQI Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-89
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-90
Graphische Darstellung der Veränderung des DLQI Total Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)	Abbildung 4-23
Veränderung des DLQI Total Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-91
Δ Differenz der Veränderung des DLQI Total Scores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-92
Veränderung der DLQI Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-93
Δ Differenz der Veränderung des DLQI Subscores ggü. Baseline nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-94
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat.	

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf krankheitsbezogener Lebensqualität 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
JAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet. Das Erreichen eines DLQI 0 oder 1 und die entsprechende DLQI Analysepopulation waren im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-94 zeigt die Vollständigkeit der Erhebung des DLQI zu Baseline und in Woche 24; alle weiteren Details sind in Anhang 4-G-Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-94: Vollständigkeit der DLQI-Erhebung (ITT Population)

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Placebo + TCS N = 93	
	Baseline	Woche 24	Baseline	Woche 24
JAIN				
Pat. mit Wert zu Visite/Woche, n (%) ^a	91 (98,9)	73 (93,6)	93 (100,0)	60 (98,4)
Patienten mit Wert (ITT), % ^b	98,9	79,3	100,0	64,5
Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite bzw. Woche. b: Prozentanteile der Patienten mit vollständigem Fragebogen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT Population.				

Bezogen auf die Anzahl der Patienten zur jeweiligen Visite betrug die Vollständigkeit der DLQI-Erhebung (jeweils Baricitinib 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS) zu Baseline 98,9% vs. 100,0%; zu Woche 24 betrug diese 93,6% vs. 98,4%. Bezogen auf die ITT Population fiel die Vollständigkeitsrate in Woche 24 niedriger aus, und zwar um den Anteil

der Patienten, die die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig abbrachen, und daher die Woche 24 nicht abschlossen.

Die fehlenden Werte der Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten bzw. die Studie frühzeitig verließen, wurden für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 gemäß SAP mittels NRI ersetzt. Wie aus der Patientendisposition hervorgeht (Tabelle 4-17) war der häufigste Abbruchgrund im Baricitinib 4 mg + TCS- und Placebo + TCS-Arm jeweils unzureichende Wirksamkeit.

Auch die Werte von Patienten, die aus anderen Gründen als den oben genannten nicht beobachtbar waren, wurden mittels NRI ersetzt, um sicherzustellen, dass der Behandlungseffekt der Intervention sowie der Kontrolle nicht überschätzt wird.

Darüber hinaus wurde das Erreichen eines DLQI 0 oder 1 auch in der ITT Population als Sensitivitätsanalyse untersucht.

Um die Robustheit der Effekte aus den Responderanalysen bezüglich der Auswirkung des dauerhaften Absetzens der Prüfmedikation und der daraus resultierenden fehlenden Werte sowie deren Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu prüfen, wurde eine Ereigniszeit-Analyse durchgeführt. Dies erlaubt insbesondere die Berücksichtigung von Patienten, die zunächst ein Ansprechen hatten, dann aber die Studie abbrechen mussten (z.B. aufgrund von fehlender Wirksamkeit zu einem späteren Zeitpunkt).

Als ergänzende Analyse wurde mittels MMRM die Veränderung des DLQI Total Scores sowie der Subscores, jeweils ggü. Baseline ermittelt. Im Vergleich zur NRI-Methode wird in diesem Fall angenommen, dass Patienten ohne Beobachtung zu einer Studienvsiste sich so verhalten hätten, wie diejenigen, die beobachtet werden konnten.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt der krankheitsbezogenen Lebensqualität dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DLQI Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD ^c [95%-KI] p-Wert ^b
JAIN					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Krankheitsbezogene Lebensqualität					
Erreichen eines DLQI (0; 1)	23/91 (25,27)	11/92 (11,96)	1,85 [1,01; 3,41] 0,0474	2,27 [0,99; 5,22] 0,0526	0,133 [0,022; 0,244] 0,0189
<p>Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Modell-Faktor Region umfasst nur 2 Kategorien (Europa/andere).</p> <p>b: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. DLQI Population beinhaltet Patienten aus der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline.</p>					

In der DLQI Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant mehr als doppelt so hoher Anteil von Patienten einen DLQI 0 oder 1 im Vergleich zum Placebo + TCS-Arm (25,27% vs. 11,96%; RR = 1,85; 95%-KI [1,01; 3,41]; p = 0,0474).

Auch in der ITT Population zeigte sich ein Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Tabelle 4-96 bzw. Abbildung 4-22 zeigt die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines DLQI 0 oder 1.

Tabelle 4-96: Zeit bis zum erstmaligen Erreichen eines DLQI 0 oder 1 bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	Kumulative Inzidenz (%) [95%-KI] Median in Tagen [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
JAIN			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Krankheitsbezogene Lebensqualität			
Erreichen eines DLQI (0; 1)	52,11 [40,96; 62,13] 116,0 [58,00; n.e.]	27,98 [17,99; 38,84] n.e. [172,0; n.e.]	2,16 [1,29; 3,60] 0,0033
<p>Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht evaluierbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). Kumulative Inzidenz und Median wurden mittels Kaplan Meier Produkt Limit Analyse geschätzt. Hazard Ratio und p-Wert wurden mittels eines Cox Proportional Hazards Modells mit Termen für Behandlung, Region, Baseline Wert und Krankheitsschwere berechnet, falls nicht abweichend spezifiziert. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.4. Ereignis bezieht sich auf das erstmalige Erreichen eines DLQI (0; 1); kumulative Inzidenz bis Woche 24. Zeit bis Ereignis wurde ab Randomisierung gemessen.</p>			

Die Ereigniszeitanalyse für das Erreichen eines DLQI 0 oder 1 ergab ein HR = 2,16 (95%-KI [1,29; 3,60]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0033$).

Die Ereigniszeitanalyse unterstreicht die Robustheit der Effekte zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS aus der Hauptanalyse.

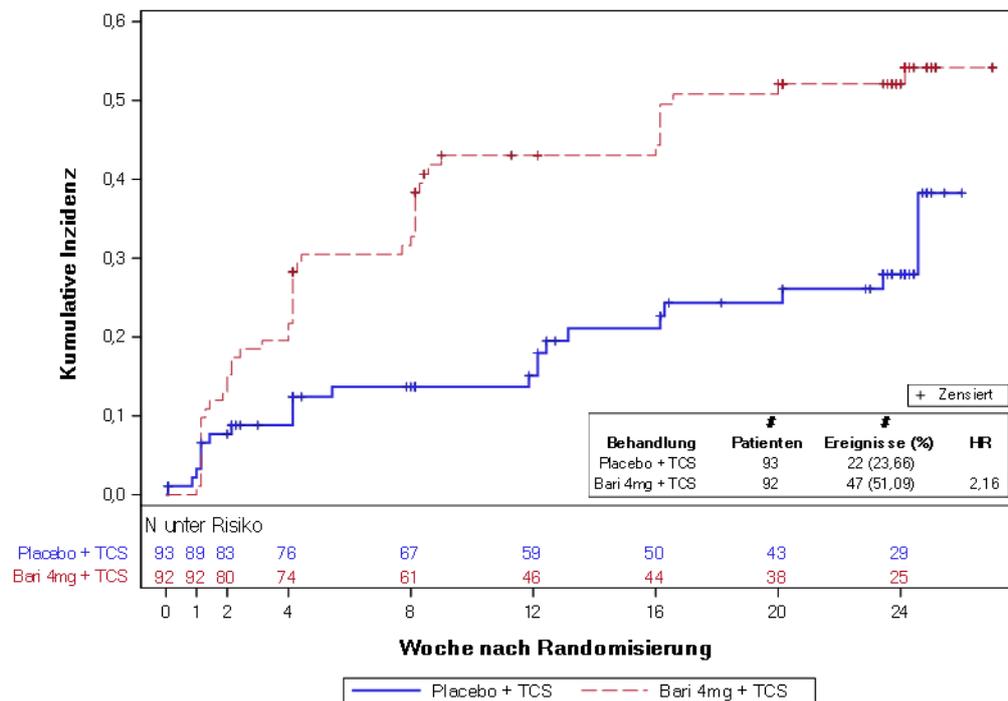


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analyse (KM) für Zeit bis zum Erreichen eines DLQI 0 oder 1 bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Abbildung 4-23 zeigt die ergänzende Analyse der Veränderung des DLQI Total Scores über die Zeit.

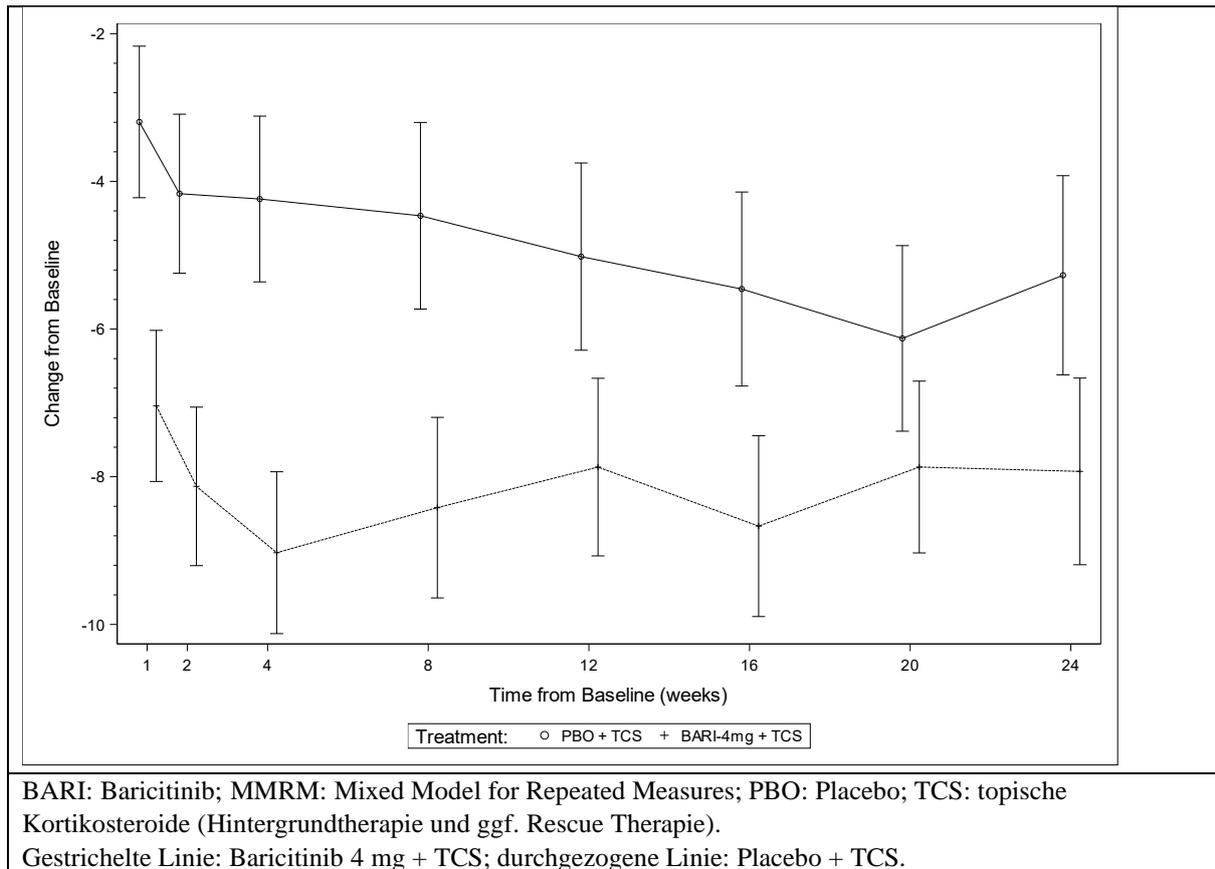


Abbildung 4-23: Veränderung des DLQI Total Scores von Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (berechnet mittels MMRM) in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Über alle Messzeitpunkte von Woche 1 bis Woche 24 nahm der mittlere DLQI Total Score unter Baricitinib 4 mg + TCS stärker ab als unter Placebo + TCS (jeweils ggü. Baseline): Die entsprechenden Kurven für die Veränderungen des DLQI Total Scores des Baricitinib 4 mg + TCS- und des Placebo + TCS-Arms verlaufen von Woche 1 bis Woche 24 klar separiert. An den meisten der Messzeitpunkten überlappten die 95%-KI der jeweiligen mittleren Veränderung nicht zwischen den Behandlungsarmen. Diese Analyse unterstützt die Schlussfolgerungen aus der Hauptanalyse hinsichtlich des Vorteils von Baricitinib 4 mg + TCS auf die Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit

Studie	Operationalisierung
JAIN	<p>Die unerwünschten Ereignisse wurden klassifiziert gemäß der MedDRA Version 22.1 oder höher. Für weitere Details bezüglich der Definitionen der Sicherheitsvariablen, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Für die Erhebungszeitpunkte, siehe Tabelle 4-159.</p> <p>Folgende Operationalisierungen wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen (berechnet mittels generalisierter linearer Modelle):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit jeglichen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem Abbruch der Behandlung wegen jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach AESI bis Woche 24 <p>Die Angaben zu den Anteilen beziehen sich durchgehend auf Patienten mit mindestens einem Ereignis und die Auswertungen erfolgten gemäß den Vorgaben des G-BA.</p> <p>Für Details der statistischen Methodik, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.</p>	

Tabelle 4-98: Übersicht zu Ergebnistabellen zur Sicherheit

Studie/ Analyse	JAIN
Hauptanalysen	
Anteil der Patienten mit jeglichen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 (Safety Population)	Tabelle 4-100
Anteil der Patienten mit einem Abbruch der Behandlung wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 24 (Safety Population)	Tabelle 4-101
Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT bis Woche 24 (Safety Population)	Tabelle 4-102 Tabelle 4-103
Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach AESI bis Woche 24 (Safety Population)	Tabelle 4-104
Ergänzende Analysen	
Anteil der Patienten mit jeglichen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-95
Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-96 Anhang 4-G-Tabelle 4-97
Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach AESI bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)	Anhang 4-G-Tabelle 4-98
AESI: Adverse Event of Special Interest; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.	

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt.

Die Untersuchung der Sicherheitsvariablen wurde a priori im SAP definiert.

Jeder Patient, der mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhielt, wurde in dem Behandlungsarm ausgewertet, in den er randomisiert wurde. Die mediane Behandlungsdauer und entsprechende Beobachtungsdauer für UE war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-24). Aus den Studienunterlagen gingen außerdem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren hervor.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial der Sicherheitsendpunkte als niedrig eingestuft.

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

Jegliche unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Sicherheit – Jegliche unerwünschte Ereignisse					
Jegliche UE	75/92 (81,52)	51/93 (54,84)	1,49 [1,21; 1,83] 0,0002	3,56 [1,83; 6,91] 0,0002	0,267 [0,138; 0,395] <,0001
Leicht	39/92 (42,39)	30/93 (32,26)	1,31 [0,90; 1,92] 0,1575	1,54 [0,84; 2,80] 0,1599	0,101 [-0,037; 0,240] 0,1520
Mittelschwer	31/92 (33,70)	16/93 (17,20)	1,96 [1,15; 3,33] 0,0129	2,41 [1,21; 4,78] 0,0122	0,165 [0,042; 0,288] 0,0088
Schwer	5/92 (5,43)	5/93 (5,38)	1,01 [0,30; 3,38] 0,9860	1,01 [0,30; 3,44] 0,9855	0,001 [-0,065; 0,066] 0,9860
Jegliche UE in potenziellem Zusammenhang mit Prüfmedikation ^b	27/92 (29,35)	22/93 (23,66)	1,24 [0,76; 2,01] 0,3822	1,33 [0,69; 2,57] 0,3872	0,057 [-0,070; 0,184] 0,3795
Leicht	16/92 (17,39)	15/93 (16,13)	1,08 [0,57; 2,05] 0,8183	1,09 [0,51; 2,35] 0,8210	0,013 [-0,095; 0,120] 0,8182
Mittelschwer	8/92 (8,70)	5/93 (5,38)	1,62 [0,55; 4,76] 0,3827	1,62 [0,53; 4,96] 0,3990	0,033 [-0,040; 0,107] 0,3767
Schwer	3/92 (3,26)	2/93 (2,15)	1,52 [0,26; 8,86] 0,6441	1,43 [0,27; 7,51] 0,6715	0,011 [-0,036; 0,058] 0,6416
Jegliche SUE	6/92 (6,52)	2/93 (2,15)	3,03 [0,63; 14,64] 0,1672	2,75 [0,62; 12,28] 0,1850	0,044 [-0,015; 0,102] 0,1426
Abbruch der Behandlung wegen UE	2/92 (2,17)	1/93 (1,08)	2,02 [0,19; 21,91] 0,5626	1,70 [0,22; 13,31] 0,6115	0,011 [-0,025; 0,047] 0,5545

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Sicherheit – Jegliche unerwünschte Ereignisse					
Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis. a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. b: Ursächlicher Zusammenhang zwischen Arzneimittel und unerwünschtem Ereignis ist zumindest möglich, d.h. ein Zusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden.					

Bis Woche 24 zeigte sich im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit jeglichen UE (jegliche Schwere) als im Placebo + TCS-Arm (RR = 1,49; 95%-KI [1,21; 1,83]; p = 0,0002). Hinsichtlich jeglicher UE schwerer Ausprägung war jedoch kein Behandlungsarm-Unterschied zu beobachten.

Hinsichtlich jeglicher UE, welche in einem potenziellen Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehen, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 1,24; 95%-KI [0,76; 2,01]; p = 0,3822). Dies traf auch für den Anteil der Patienten mit SUE und Abbruch der Behandlung wegen UE zu (RR = 3,03; 95%-KI [0,63; 14,64]; p = 0,1672 bzw. RR = 2,02; 95%-KI [0,19; 21,91]; p = 0,5626).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, die zum Behandlungsabbruch führten, bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Pat. mit Ereignis n/N (%)	Placebo + TCS Pat. mit Ereignis n/N (%)
JAIN		
Sicherheit – Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen unerwünschtem Ereignis nach SOC und PT		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	2/92 (2,2)	0/93 (0,0)
Ekzema herpeticum (PT)	1/92 (1,1)	0/93 (0,0)
Hautinfektion (PT)	1/92 (1,1)	0/93 (0,0)
Untersuchungen (SOC)	0/92 (0,0)	1/93 (1,1)
Alkalische Phosphatase im Blut (PT)	0/92 (0,0)	1/93 (1,1)
Bari: Baricitinib; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: System Organ Class; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).		

Insgesamt brachen drei Patienten die Behandlung mit Prüfmedikation bis Woche 24 wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (nach PT): zwei Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm (ein Patient mit Ekzema herpeticum und ein Patient mit Hautinfektion), und ein Patient im Placebo + TCS-Arm (aufgrund einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut nach PT).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (jegliche Schwere)

Die Darstellung der Endpunkte erfolgte gemäß der Auswahlkriterien der Häufigkeit ihres Auftretens, siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach SOC jeglicher Schwere (bei $\geq 10\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Sicherheit – Systemorganklasse					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56/92 (60,87)	34/93 (36,56)	1,66 [1,22; 2,28] 0,0015	2,67 [1,47; 4,84] 0,0012	0,243 [0,103; 0,383] 0,0006
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	20/92 (21,74)	11/93 (11,83)	1,84 [0,93; 3,62] 0,0780	2,03 [0,92; 4,48] 0,0800	0,099 [-0,008; 0,206] 0,0690
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	17/92 (18,48)	9/93 (9,68)	1,91 [0,90; 4,06] 0,0931	2,06 [0,88; 4,84] 0,0965	0,088 [-0,011; 0,188] 0,0830
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12/92 (13,04)	5/93 (5,38)	2,43 [0,89; 6,61] 0,0832	2,50 [0,87; 7,16] 0,0883	0,077 [-0,006; 0,159] 0,0692
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	11/92 (11,96)	8/93 (8,60)	1,39 [0,59; 3,30] 0,4551	1,42 [0,55; 3,64] 0,4667	0,034 [-0,054; 0,121] 0,4520
Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).					
a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.					

Die häufigsten UE nach SOC in beiden Behandlungsarmen waren (in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm) Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen. Von diesen UE zeigte sich nur für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von Baricitinib 4 mg + TCS (RR = 1,66; 95%-KI [1,22; 2,28]; p = 0,0015). Bei den meisten dieser Ereignisse handelt es sich um leichte oder mittelschwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen [38].

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen nach PT jeglicher Schwere (bei $\geq 10\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Sicherheit – Preferred Term					
Nasopharyngitis	27/92 (29,35)	13/93 (13,98)	2,10 [1,16; 3,81] 0,0147	2,50 [1,20; 5,21] 0,0141	0,154 [0,037; 0,270] 0,0099
Grippe	10/92 (10,87)	2/93 (2,15)	5,05 [1,14; 22,44] 0,0331	4,66 [1,13; 19,24] 0,0335	0,087 [0,017; 0,157] 0,0148
Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).					
a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2					

Der Nachteil für Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich des Auftretens von Infektionen und parasitären Erkrankungen nach SOC spiegelt sich auf Ebene der PT wider durch einen jeweils statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Anteil der Patienten mit Nasopharyngitis (RR = 2,10; 95%-KI [1,16; 3,81]; p = 0,0147) und Grippe (RR = 5,05; 95%-KI [1,14; 22,44]; p = 0,0331). Auch hier waren die jeweiligen Ereignisse vorherrschend leichter oder mittelschwerer Ausprägung [38].

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT traten nur bei jeweils $< 5,0\%$ der Patienten in den beiden Behandlungsarmen auf, und werden daher für die frühe Nutzenbewertung nicht weiter beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Hepatische Ereignisse					
Behandlungs- abbruch	0/92 (0)	1/93 (1,08)	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Überempfindlichkeits- Reaktion					
Jegliche Schwere	19/92 (20,65)	11/93 (11,83)	1,75 [0,88; 3,46] 0,1104	1,90 [0,86; 4,23] 0,1139	0,088 [-0,017; 0,194] 0,1014
Leicht	11/92 (11,96)	7/93 (7,53)	1,59 [0,64; 3,92] 0,3150	1,63 [0,61; 4,31] 0,3269	0,044 [-0,041; 0,130] 0,3086
Mittelschwer	5/92 (5,43)	3/93 (3,23)	1,68 [0,41; 6,85] 0,4659	1,63 [0,41; 6,46] 0,4897	0,022 [-0,037; 0,081] 0,4601
Schwer	3/92 (3,26)	1/93 (1,08)	3,03 [0,32; 28,62] 0,3327	2,41 [0,34; 16,87] 0,3751	n.b.
Schwerwiegend	2/92 (2,17)	1/93 (1,08)	2,02 [0,19; 21,91] 0,5626	1,70 [0,22; 13,31] 0,6116	0,011 [-0,025; 0,047] 0,5545
Angioödem					
Jegliche Schwere	8/92 (8,70)	3/93 (3,23)	2,70 [0,74; 9,84] 0,1335	2,60 [0,72; 9,42] 0,1453	0,055 [-0,013; 0,123] 0,1141
Leicht	3/92 (3,26)	2/93 (2,15)	1,52 [0,26; 8,86] 0,6441	1,43 [0,27; 7,51] 0,6716	0,011 [-0,036; 0,058] 0,6416
Mittelschwer	5/92 (5,43)	1/93 (1,08)	5,05 [0,60; 42,43] 0,1355	3,88 [0,62; 24,38] 0,1487	0,044 [-0,007; 0,094] 0,0929
Schwer	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Schwerwiegend	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Anaphylaktische Reaktion					
Jegliche Schwere	14/92 (15,22)	6/93 (6,45)	2,36 [0,95; 5,87] 0,0651	2,49 [0,93; 6,62] 0,0683	0,088 [-0,001; 0,176] 0,0529
Leicht	11/92 (11,96)	4/93 (4,30)	2,78 [0,92; 8,41] 0,0704	2,81 [0,90; 8,74] 0,0751	0,077 [-0,002; 0,155] 0,0546
Mittelschwer	3/92 (3,26)	2/93 (2,15)	1,52 [0,26; 8,86] 0,6441	1,43 [0,27; 7,51] 0,6715	0,011 [-0,036; 0,058] 0,6416
Schwer	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Schwerwiegend	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Gastrointestinale Perforation	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie oder andere peripher venöse Thrombose	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Arterielle TE	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
Malignitäten	0/92 (0)	0/93 (0)	n.b.	n.b.	n.b.
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); TE: thromboembolisches Ereignis. a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p>					

Für keines der untersuchten AESI traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Für folgende AESI ließen sich weder im Baricitinib 4 mg + TCS- noch im Placebo + TCS-Arm Ereignisse bis Woche 24 beobachten: schwere kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende hepatische Ereignisse, schwere und schwerwiegende Angioödeme, schwere und schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Perforationen, tiefe

Venenthrombosen, pulmonale Embolien oder andere periphere venöse Thrombosen (inklusive arterieller thromboembolischer Ereignisse) sowie Malignitäten. Es gab einen Behandlungsabbruch aufgrund eines hepatischen Ereignisses im Placebo + TCS-Arm.

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.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante RCT (JAIN Studie) identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Metaanalysen.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-105: Übersicht zu Tabellen der durchgeführten Subgruppenanalysen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Analyse	JAIN
Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	Tabelle 4-106
Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die JAIN Studie und die Effektmodifikatoren (1 – 3)	Tabelle 4-107
Morbidität	
EASI-Ansprechen	
EASI 75-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population, statistisch signifikante Interaktionen)	Tabelle 4-108
EASI 75-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-99
EASI 90-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-100
SCORAD-Ansprechen	
SCORAD 75-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-101
Patientenberichtete Symptomatik (POEM)	
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (POEM Population, statistisch signifikante Interaktionen)	Tabelle 4-109
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (POEM Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-102
Schlafstörungen (ADSS)	
Veränderung des ADSS (Item 2) bis Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-103
Patientenberichtete Krankheitsschwere (PGI-S-AD)	
Veränderung des PGI-S-AD bis Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-104
Juckreiz (Itch NRS)	
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Itch NRS Population, statistisch signifikante Interaktionen)	Tabelle 4-110
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Itch NRS Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-105
Hautschmerzen (Skin Pain NRS)	
Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Skin Pain NRS Population, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-106

Studie/ Analyse	JAIN
<p>Ängstliche und depressive Symptomatik (HADS)</p> <p>Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (HADS Anxiety Population, statistisch signifikante Interaktionen)</p> <p>Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (HADS Anxiety Population, alle Interaktionen)</p> <p>Erreichen eines HADS Subscores für depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 (HADS Depression Population, alle Interaktionen)</p>	<p>Tabelle 4-111</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-107</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-108</p>
<p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</p> <p>Veränderung des EQ-5D VAS Scores bis Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)</p>	<p>Anhang 4-G-Tabelle 4-109</p>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<p>Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)</p> <p>Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) in Woche 24 (ITT Population, statistisch signifikante Interaktionen)</p> <p>Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) in Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)</p> <p>Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 (ITT Population, alle Interaktionen)</p>	<p>Tabelle 4-112</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-110</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-111</p>
<p>Krankheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)</p> <p>Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 (DLQI Population, alle Interaktionen)</p>	<p>Anhang 4-G-Tabelle 4-112</p>
Sicherheit	
<p>Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse</p> <p>Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse Subgruppenanalyse (Safety Population, statistisch signifikante Interaktionen)</p> <p>Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse Subgruppenanalyse (Safety Population, alle Interaktionen)</p>	<p>Tabelle 4-113</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-113</p>

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

Studie/ Analyse	JAIN
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT SOC (Safety Population, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, alle Interaktionen) PT (Safety Population, Grippe, alle Interaktionen) PT (Safety Population, Nasopharyngitis, alle Interaktionen)	Anhang 4-G-Tabelle 4-114 Anhang 4-G-Tabelle 4-115 Anhang 4-G-Tabelle 4-116
AESI Subgruppenanalyse AESI (Safety Population, Überempfindlichkeitsreaktion, statistisch signifikante Interaktionen) AESI (Safety Population, Anaphylaktische Reaktion, alle Interaktionen) AESI (Safety Population, Angioödem, alle Interaktionen) AESI (Safety Population, Überempfindlichkeitsreaktion, alle Interaktionen)	Tabelle 4-114 Anhang 4-G-Tabelle 4-117 Anhang 4-G-Tabelle 4-118 Anhang 4-G-Tabelle 4-119
ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; AESI: Adverse Event of Special Interest; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; PCS: Physical Component Summary; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; VAS: visuelle Analogskala.	

Tabelle 4-106: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	Geschlecht	Body Mass Index (kg/m²)	Körpergewicht (kg)	Krankheitsschwere (vIGA Score)	Vortherapie mit TCNI	Systemische Vortherapie	Region
Endpunkt Operationalisierung	weiblich/ männlich	< 25/≥ 25 bis < 30/≥ 30	< 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	3/4	ja/nein	ja/nein	Europa/ andere
EASI-Ansprechen Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit EASI 90-Ansprechen in Woche 24	○	○	○	○	○	○	○ ^f
SCORAD-Ansprechen Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen in Woche 24	○ ^f	○ ^f	○	○ ^f	○ ^f	○	○ ^f
Patientenberichtete Symptomatik Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores (≥ 4,0) ^a in Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Schlafstörungen Veränderung des ADSS (Item 2) von Baseline bis Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Patientenberichtete Krankheitsschwere Veränderung des PGI-S-AD von Baseline bis Woche 24	○	○	○	○	○	○	○
Juckreiz Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores (≥ 4,0) in Woche 24 ^b	○	○	○	○	○	○	○
Hautschmerzen Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores (≥ 4,0) in Woche 24 ^c	○	○	○	○	○	○	○

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

Merkmal	Geschlecht	Body Mass Index (kg/m²)	Körpergewicht (kg)	Krankheits-schwere (vIGA Score)	Vorthherapie mit TCNI	Systemische Vorthherapie	Region Europa/andere
Endpunkt Operationalisierung	weiblich/ männlich	< 25/≥ 25 bis < 30/≥ 30	< 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	3/4	ja/nein	ja/nein	
Depressive und ängstliche Symptomatik Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0 in Woche 24 ^d Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0 in Woche 24 ^d	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> ^g <input type="radio"/> ^g	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Gesundheitszustand Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS Summenscores (≥ 3,8) in Woche 24 Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS Summenscores (≥ 4,6) in Woche 24	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>	 <input type="radio"/> <input type="radio"/>
Krankheitsbezogene Lebensqualität Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 ^e	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>
Jegliche unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>	 <input type="radio"/>

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

Merkmal	Geschlecht	Body Mass Index (kg/m²)	Körpergewicht (kg)	Krankheits-schwere (vIGA Score)	Vortherapie mit TCNI	Systemische Vortherapie	Region Europa/andere
Endpunkt Operationalisierung	weiblich/ männlich	< 25/≥ 25 bis < 30/≥ 30	< 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	3/4	ja/nein	ja/nein	
Individuelle unerwünschte Ereignisse							
Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) bis Woche 24	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil der Patienten mit Nasopharyngitis (PT) bis Woche 24	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil der Patienten mit Grippe (PT) bis Woche 24	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> f
Anteil der Patienten mit anaphylaktischer Reaktion (AESI) bis Woche 24	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion (AESI) bis Woche 24	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anteil der Patienten mit Angioödem (AESI) bis Woche 24	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/> f	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> f

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

Merkmal Endpunkt Operationalisierung	Geschlecht weiblich/ männlich	Body Mass Index (kg/m ²) < 25/≥ 25 bis < 30/≥ 30	Körper- gewicht (kg) < 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	Krankheits- schwere (vIGA Score) 3/4	Vortherapie mit TCNI ja/nein	Systemische Vortherapie ja/nein	Region Europa/ andere
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; AESI: Adverse Event of Special Interest; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vIGA: Validated Investigator’s Global Assessment.</p> <p>a: Für Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score ≥ 4,0 zu Baseline (POEM Population). b: Für Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score ≥ 4,0 zu Baseline (Itch NRS Population). c: Für Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score ≥ 4,0 zu Baseline (Skin Pain NRS Population). d: Für Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst bzw. Depression ≥ 8,0 zu Baseline (HADS Anxiety bzw. Depression Population). e: Für Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline (DLQI Population). f: < 10 Patienten mit Ereignis in allen Subgruppenkategorien. g: < 10 Patienten in jeglicher Subgruppenkategorie.</p> <p>Folgende Subgruppen wurden nicht für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, da < 10 Patienten in jeglicher Subgruppenkategorie auftraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Alter (< 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75 bis < 85 vs. ≥ 85 Jahre) • Nierenfunktionsstatus (< 60 [beeinträchtigt] vs. ≥ 60 [nicht beeinträchtigt] ml/min/1,73 m²) • Ethnische Zugehörigkeit (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. mehrere Zugehörigkeiten) <p>Folgende Subgruppen wurden nicht für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, da sie entweder für den deutschen Versorgungskontext nicht relevant oder zu anderen Subgruppen redundant sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethnie (hispanisch vs. andere) • Region (Europa vs. Japan vs. andere) • Land (Japan vs. andere) <p>Folgende binäre Endpunkte wurden nicht der Subgruppenanalyse zugeführt, da < 10 Patienten mit Ereignis in den jeweiligen Subgruppenkategorien auftraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit SCORAD 90-Ansprechen in Woche 24 • Anteil der Patienten mit jeglichen schweren unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit jeglichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 • Anteil der Patienten mit Abbruch der Behandlung wegen UE bis Woche 24 							

Keine der im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppenanalysen war im SAP präspezifiziert.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-107 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 4-107: Zusammenfassung der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die JAIN Studie

Merkmal	Geschlecht (weiblich/ männlich)	Body Mass Index (kg/m²) < 25/≥ 25 bis < 30/ ≥ 30	Körper- gewicht (kg) < 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	Krankheits- schwere (vIGA Score) 3/4	Vortherapie mit TCNI ja/nein	Systemische Vortherapie ja/nein	Region Europa/ andere
Endpunkt Operationalisierung							
EASI-Ansprechen							
Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 24	0,3797	0,6970	0,2474	0,2013	0,6648	0,3777	0,0172
Anteil der Patienten mit EASI 90-Ansprechen in Woche 24	0,5178	0,9570	0,7740	0,3603	0,7233	0,1082	n.b.
SCORAD-Ansprechen							
Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen in Woche 24	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,4797	n.b.
Patientenberichtete Symptomatik							
Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores (≥ 4,0) in Woche 24 ^a	0,6459	0,4858	0,6616	0,5822	0,6433	0,7265	0,0140

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

Merkmal	Geschlecht (weiblich/ männlich)	Body Mass Index (kg/m²) < 25/≥ 25 bis < 30/ ≥ 30	Körper- gewicht (kg) < 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	Krankheits- schwere (vIGA Score) 3/4	Vortherapie mit TCNI ja/nein	Systemische Vortherapie ja/nein	Region Europa/ andere
Endpunkt Operationalisierung							
Schlafstörungen Veränderung des ADSS (Item 2) von Baseline bis Woche 24	0,9217	0,0798	0,2585	0,1577	0,1639	0,1159	0,9406
Patientenberichtete Krankheitsschwere Veränderung des PGI-S-AD von Baseline bis Woche 24	0,6147	0,0872	0,3663	0,9494	0,3881	0,8998	0,5075
Juckreiz Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores (≥ 4,0) in Woche 24 ^b	0,2842	0,0588	0,8465	0,3611	0,2926	0,5428	0,0044
Hautschmerzen Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores (≥ 4,0) in Woche 24 ^c	0,1905	0,1384	0,3190	0,2676	0,2208	0,8213	0,1645

Merkmal	Geschlecht (weiblich/ männlich)	Body Mass Index (kg/m²) < 25/≥ 25 bis < 30/ ≥ 30	Körper- gewicht (kg) < 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	Krankheits- schwere (vIGA Score) 3/4	Vortherapie mit TCNI ja/nein	Systemische Vortherapie ja/nein	Region Europa/ andere
Endpunkt Operationalisierung							
Depressive und ängstliche Symptomatik							
Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0 in Woche 24 ^d	0,4641	0,6669	n.b.	0,0391	0,2468	0,9944	0,5454
Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0 in Woche 24 ^d	0,3925	0,8479	0,8949	0,8400	0,1743	0,7030	0,7342
Gesundheitszustand							
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline bis Woche 24	0,9829	0,3809	0,1221	0,2839	0,6169	0,6005	0,2411
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS (≥ 3,8) in Woche 24 ^e	0,2863	0,3213	0,4424	0,0977	0,9352	0,2189	0,0152
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS (≥ 4,6) in Woche 24	0,1294	0,1000	0,8257	0,5565	0,3720	0,2278	0,8524

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

Merkmal	Geschlecht (weiblich/ männlich)	Body Mass Index (kg/m²) < 25/≥ 25 bis < 30/ ≥ 30	Körper- gewicht (kg) < 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	Krankheits- schwere (vIGA Score) 3/4	Vortherapie mit TCNI ja/nein	Systemische Vortherapie ja/nein	Region Europa/ andere
Endpunkt Operationalisierung							
Krankheitsbezogene Lebensqualität Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 ^f	0,1426	0,2055	0,3696	0,8674	0,3757	0,9625	0,9642
Jegliche unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 ^g	0,3656	0,6359	n.b.	0,6166	0,1282	0,0081	0,2498
Individuelle unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC) bis Woche 24 ^g Anteil der Patienten mit Nasopharyngitis (PT) bis Woche 24 ^g Anteil der Patienten mit Grippe (PT) bis Woche 24 ^g	0,1295 0,3863 n.b.	0,3845 0,3992 n.b.	0,9334 0,8380 n.b.	0,4838 0,9131 n.b.	0,2703 0,7823 n.b.	0,3106 0,9082 0,2309	0,6134 0,6896 n.b.

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

Merkmal Endpunkt Operationalisierung	Geschlecht (weiblich/ männlich)	Body Mass Index (kg/m²) < 25/≥ 25 bis < 30/ ≥ 30	Körper- gewicht (kg) < 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	Krankheits- schwere (vIGA Score) 3/4	Vortherapie mit TCNI ja/nein	Systemische Vortherapie ja/nein	Region Europa/ andere
Anteil der Patienten mit Angioödem (AESI) bis Woche 24 [§]	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,6817	n.b.
Anteil der Patienten mit anaphylaktischer Reaktion (AESI) bis Woche 24 [§]	0,2630	0,3666	0,8865	0,1455	0,2524	0,5758	0,2485
Anteil der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion (AESI) bis Woche 24 [§]	0,5725	0,1679	0,2430	0,1233	0,6818	0,0331	0,4318

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

Merkmal Endpunkt Operationalisierung	Geschlecht (weiblich/ männlich)	Body Mass Index (kg/m²) < 25/≥ 25 bis < 30/ ≥ 30	Körper- gewicht (kg) < 60/≥ 60 bis < 100/≥ 100	Krankheits- schwere (vIGA Score) 3/4	Vortherapie mit TCNI ja/nein	Systemische Vortherapie ja/nein	Region Europa/ andere
<p>ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; AESI: Adverse Event of Special Interest; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SOC: System Organ Class; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; VAS: visuelle Analogskala; vIGA: Validated Investigator Global Assessment.</p> <p>a: Für Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score ≥ 4,0 zu Baseline (POEM Population). b: Für Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score ≥ 4,0 zu Baseline (Itch NRS Population). c: Für Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score ≥ 4,0 zu Baseline (Skin Pain Population). d: Für Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst bzw. Depression ≥ 8,0 zu Baseline (HADS Anxiety bzw. Depression Population). e: Für Patienten in der ITT Population ohne Japan. f: Für Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline (DLQI Population). g: Für Patienten in der Safety Population.</p> <p>Subgruppenanalysen der binären Endpunkte (einschließlich Sicherheitsendpunkte): Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt.</p> <p>Subgruppenanalysen der kontinuierlichen Endpunkte: Interaktions-p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Grau-hinterlegt sind Interaktions-p-Werte < 0,05.</p>							

Die Subgruppenanalysen zeigten drei Merkmale (Region, Krankheitsschwere und systemische Vortherapie), für die sich zwischen den jeweiligen Subgruppenkategorien statistisch signifikante Effekte ergeben. Die Anzahl der statistisch signifikanten Subgruppen-Analysen lag bezogen auf alle Subgruppen-Analysen im Bereich des zufällig Erwartbarem.

Für Merkmale mit einem Interaktionstest von $p < 0,05$ werden die Resultate in den nachfolgenden Absätzen beschrieben; die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen mit einem Interaktionstest von $p \geq 0,05$ sind tabellarisch im Anhang dargestellt.

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.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität – EASI-Ansprechen						
EASI 75						
Region						0,0172
Europa	20/64 (31,25)	7/65 (10,77)	2,90 [1,32; 6,38] 0,0081	3,59 [1,42; 9,11] 0,0070	0,205 [0,069; 0,341] 0,0032	
Andere	9/28 (32,14)	12/28 (42,86)	0,75 [0,38; 1,49] 0,4121	0,64 [0,22; 1,91] 0,4261	-0,107 [-0,359; 0,145] 0,4047	
Bari: Baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.						

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0172$) für das Merkmal Region (Europa vs. andere).

In der Subgruppe der Patienten aus Europa war der Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo + TCS-Arm (31,25% vs. 10,77%; $RR = 2,90$; 95%-KI [1,32; 6,38]; $p = 0,0081$). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS für Patienten aus Europa ist konsistent zur Analyse in der Gesamtpopulation, welche eine zumindest numerisch höhere Ansprechrates unter Baricitinib 4 mg + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigte.

In der kleineren Subgruppe der Patienten aus anderen Regionen zeigte sich kein Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (POEM Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik						
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)						
Region						0,0140
Europa	43/63 (68,25)	16/64 (25,00)	2,73 [1,73; 4,31] <,0001	6,24 [2,88; 13,51] <,0001	0,433 [0,276; 0,589] <,0001	
Andere	14/28 (50,00)	15/28 (53,57)	0,93 [0,56; 1,55] 0,7893	0,87 [0,31; 2,49] 0,7963	-0,036 [-0,297; 0,226] 0,7890	
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. POEM Population beinhaltet Patienten der ITT Population, welche einen POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen.						

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0140$) für das Merkmal Region (Europa vs. andere).

In der Subgruppe der Patienten aus Europa war der Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo + TCS-Arm (68,25% vs. 25,00%; RR = 2,73; 95%-KI [1,73; 4,31]; $p < ,0001$). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS für Patienten aus Europa ist konsistent zur Analyse in der Gesamtpopulation.

In der kleineren Subgruppe der Patienten aus anderen Regionen zeigte sich kein Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) für Juckreiz in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppen (Itch NRS Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität – Juckreiz						
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)						
Region						0,0044
Europa	21/54 (38,89)	5/58 (8,62)	4,51 [1,83; 11,12] 0,0011	6,24 [2,21; 17,67] 0,0006	0,303 [0,154; 0,451] <,0001	
Andere	4/22 (18,18)	4/27 (14,81)	1,23 [0,35; 4,35] 0,7513	1,27 [0,29; 5,53] 0,7500	0,034 [-0,176; 0,243] 0,7529	
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Itch NRS Population beinhaltet Patienten aus der ITT Population, welche einen Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen.						

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0044$) für das Merkmal Region (Europa vs. andere).

In der Subgruppe der Patienten aus Europa zeigte sich im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (38,89% vs. 8,62%; RR = 4,51; 95%-KI [1,83; 11,12]; $p = 0,0011$). Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS für Patienten aus Europa ist konsistent zur Analyse in der Gesamtpopulation, welche auch eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate unter Baricitinib 4 mg + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zeigte.

In der kleineren Subgruppe der Patienten aus anderen Regionen zeigte sich kein Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HADS Anxiety Population) nach Subgruppen

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität – Ängstliche Symptomatik						
Erreichen eines HADS Subscores für Angst von < 8,0						
Krankheits- schwere (vIGA Score)						0,0391
3	10/14 (71,43)	1/15 (6,67)	10,71 [1,57; 73,25] 0,0156	22,55 [2,82; 180,3] 0,0033	0,648 [0,379; 0,916] <,0001	
4	7/20 (35,00)	6/21 (28,57)	1,22 [0,50; 3,02] 0,6593	1,32 [0,36; 4,91] 0,6738	0,064 [-0,220; 0,349] 0,6580	
Bari: Baricitinib; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); vIGA: Validated Investigator's Global Assessment. a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst $\geq 8,0$ zu Baseline (HADS Anxiety Population).						

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0391$) für das Merkmal Krankheitsschwere (vIGA Score 3 vs. 4).

In der Subgruppe der Patienten mit einem vIGA Score von 3 zu Baseline war der Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo + TCS-Arm (71,43% vs. 6,67%; RR = 10,71; 95%-KI [1,57; 73,25]; $p = 0,0156$). In der Subgruppe der Patienten mit einem vIGA Score von 4,0 zu Baseline zeigte sich auch ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS. Diese Ergebnisse sind gleichgerichtet zu denen der Hauptanalyse.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) für gesundheitsbezogene Lebensqualität in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population ohne Japan) nach Subgruppen

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$)						
Region						0,0152 ^c
Europa	25/64 (39,06)	17/65 (26,15)	1,49 [0,90; 2,49] 0,1234	1,79 [0,85; 3,77] 0,1258	0,129 [-0,031; 0,289] 0,1145	
Andere	2/12 (16,67)	9/13 (69,23)	0,24 [0,06; 0,90] 0,0339	0,11 [0,02; 0,72] 0,0207	-0,526 [-0,853; -0,198] 0,0017	
<p>Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short-Form Health Survey; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>Die Subgruppenkategorie „Andere“ enthält keine Patienten aus Japan.</p>						

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) in Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0152$) für das Merkmal Region (Europa vs. andere).

In der Subgruppe der Patienten aus Europa ergab sich ein numerisch höherer Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm als im Placebo + TCS-Arm, ohne dass dieser Unterschied aber statistische Signifikanz erreichte (39,06% vs. 26,15%; RR = 1,49; 95%-KI [0,90; 2,49]; $p = 0,1234$). In der wesentlich kleineren Subgruppe der Patienten aus anderen Regionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied ($p = 0,0339$) zuungunsten von Baricitinib 4 mg + TCS. Vor dem Hintergrund, dass in der Subgruppe der anderen Regionen Patienten aus Japan nicht enthalten waren, da im Falle des SF-36 PCS die entsprechende Datenerhebung in Japan technisch fehlerhaft war, sind die Ergebnisse nicht valide.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population) nach Subgruppen

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Systemische Vortherapie						0,0081
Ja	57/71 (80,28)	46/76 (60,53)	1,33 [1,07; 1,64] 0,0100	2,60 [1,24; 5,45] 0,0114	0,198 [0,054; 0,341] 0,0070	
Nein	18/21 (85,71)	5/17 (29,41)	2,91 [1,37; 6,21] 0,0056	12,02 [2,53; 57,17] 0,0018	0,563 [0,300; 0,826] <,0001	
Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0081$) für das Merkmal systemische Vortherapie (ja vs. nein).

Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit als auch ohne systemische Vortherapie war der Anteil der Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm statistisch signifikant größer als im Placebo + TCS-Arm. Diese Ergebnisse sind gleichgerichtet zu denen der Hauptanalyse.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population) nach Subgruppen

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Überempfindlichkeitsreaktion						
Systemische Vortherapie						0,0331
Ja	15/71 (21,13)	10/76 (13,16)	1,61 [0,77; 3,34] 0,2047	1,74 [0,73; 4,13] 0,2108	0,080 [-0,042; 0,201] 0,1991	
Nein	4/21 (19,05)	1/17 (5,88)	3,24 [0,40; 26,34] 0,2719	2,83 [0,38; 21,33] 0,3131	n.b.	
Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion (AESI) bis Woche 24 zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0331$) für das Merkmal systemische Vortherapie (ja vs. nein).

Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit als auch ohne systemische Vortherapie war jeweils ein numerisch größerer Anteil der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm im Vergleich zum Placebo + TCS-Arm zu beobachten. In beiden Subgruppenkategorien war allerdings der Behandlungsarm-Unterschied nicht statistisch signifikant.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Tabelle 4-115: Liste der eingeschlossenen Studien für den medizinischen Nutzen

JAIN (NCT 03428100; I4V-MC-JAIN)
Studiendokumente
Studienprotokoll [11]
Statistischer Analyseplan [12]
Studienbericht [38]
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT 03428100 [44]
WHO JapicCTI 183961 [46], Euctr2017-04574-34 [47] und NCT 03428100 [48]
EU-CTR Eudra CT 2017-004574-34 [45]

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

4.3.2.1.1.1 Baricitinib-Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für den indirekten Vergleich wird – analog zur Darstellung des medizinischen Nutzens – die JAIN Studie herangezogen. Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung nach RCT zu Baricitinib sind in Abschnitt 4.3.1.1 vollumfänglich dargestellt.

Tabelle 4-116: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
JAIN	ja ^a	ja	laufend	Studiendauer: 52 Wochen Datenschnitt für Interimsanalyse ^b : 28.11.2019	Placebo + TCS ^c , Baricitinib 1 mg + TCS ^c , Baricitinib 2 mg + TCS ^c , Baricitinib 4 mg + TCS ^c
<p>PDE-4: Phosphodiesterase Typ 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide.</p> <p>a: Supportive Studie.</p> <p>b: Der Datenschnitt bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse nach 24 Wochen (doppelblind,</p>					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>placebokontrolliert).</p> <p>c: Schwach und mittelstark wirksame TCS wurden angeboten, Anwendung stark und sehr stark wirksamer TCS war erlaubt. TCNIs wie Tacrolimus und Pimecrolimus oder der topische PDE-4 Inhibitor Crisaborol waren, wo zugelassen, anstelle von TCS in Bereichen erlaubt, in denen die Anwendung von TCS vom Prüfarzt als nicht geeignet eingestuft wurde. Siehe hierzu auch Tabelle 4-16.</p> <p>Die Angabe zur Studiendauer bezieht sich auf die doppelblinde kontrollierte Behandlungsphase der JAIN Studie.</p>					

Die Information hat den Stand vom 17.08.2020.

4.3.2.1.1.2 Dupilumab-Fremdstudien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit Dupilumab nach den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten Kriterien durchgeführt.

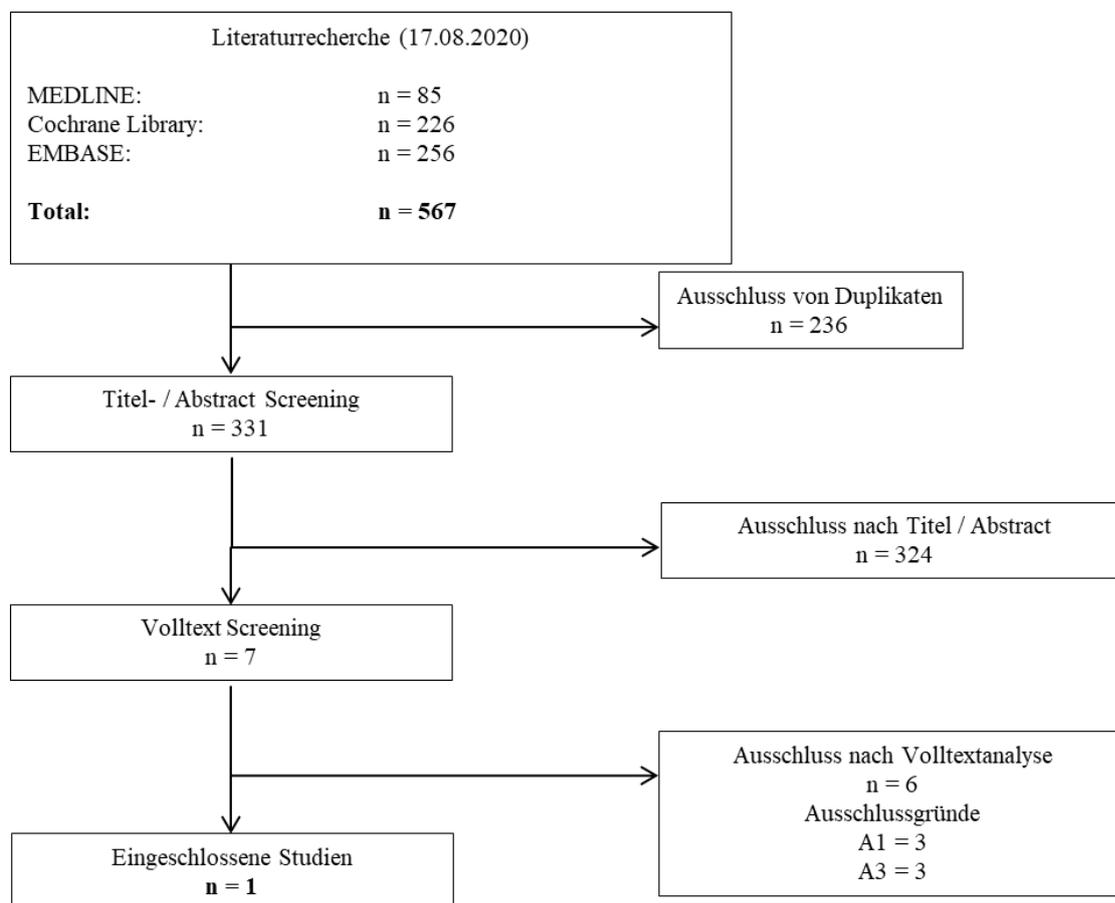


Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Dupilumab

Insgesamt wurden 567 Treffer in den Datenbanken erzielt und anhand von Titel und Abstract bewertet. Über die bibliografische Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge wurden mit der entsprechenden Studienregisterrecherche abgeglichen und im Title-/Abstract-Screening ausgeschlossen, wenn diese in der Studienregisterrecherche vorhanden waren. Nach Ausschluss von 324 Publikationen über Titel und Abstract wurden 7 Volltexte gesichtet. Es konnte eine relevante Studie eingeschlossen werden:

1. de Bruin-Weller et al. 2018. [53]

Zusätzlich konnte ein relevantes Dokument des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) per Handsuche identifiziert werden:

2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018, Single Technology Appraisal Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] [40]

4.3.2.1.1.3 Dupilumab-Fremdstudien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Es wurde eine Suche in Studienregistern nach Studien mit Dupilumab nach den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten Kriterien durchgeführt.

Tabelle 4-117: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit Dupilumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Cafe (R668-AD-1424)	Clinicaltrials.gov: NCT 02755649 [54] EU-CTR: EudraCT 2015-002653-35 [55] ICTRP: NCT 02755649 [56] Euctr2015-002653-35 [57]	nein	ja	abgeschlossen
<p>EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p> <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>				

Die Information hat den Stand vom 17.08.2020.

4.3.2.1.1.4 Dupilumab-Fremdstudien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Auf der Internetseite des G-BA wurde nach Studien mit Dupilumab gesucht, die den Selektionskriterien aus Abschnitt 4.2.2.2 entsprechen. Dabei konnte das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab in der Indikation „Atopische Dermatitis“ mit Beschluss vom 17.05.2018 identifiziert werden.

Tabelle 4-118: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT mit Dupilumab

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Cafe (R668-AD-1424)	Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab – Modul 4 A (Stand: 01.12.2017) [39]	nein	ja	ja

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Die Information hat den Stand vom 17.08.2020.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT

Tabelle 4-119: Studienpool – Für einen indirekten Vergleich geeignete RCT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studie mit Baricitinib (Intervention)						
JAIN	ja	ja	nein	ja [38]	ja [44-48]	nein
Studie mit Dupilumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)						
Cafe	nein	nein	ja	nein	ja [54-57]	ja [39; 40; 53]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).</p> <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>						

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.

Nachfolgend wird primär die für den indirekten Vergleich verwendete Dupilumab-Fremdstudie Cafe charakterisiert. Bezüglich der Baricitinib-Studie JAIN wird auf den entsprechenden Abschnitt 4.3.1.2.1 des vorliegenden Dossiers verwiesen.

Studiendesign und Intervention

Tabelle 4-120: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Baricitinib (Intervention)						
JAIN	Die Charakterisierung der JAIN Studie ist in Tabelle 4-15 dargestellt.					
Studie mit Dupilumab (ZVT)						
Cafe	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase 3 Studie	Erwachsene Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, die nicht ausreichend auf Ciclosporin ansprechen, die gegenüber Ciclosporin intolerant sind oder dieses aus anderen medizinischen Gründen nicht erhalten können (IGA ≥ 3; EASI ≥ 20; BSA ≥ 10%)	Zuteilungsverhältnis 1:1:1 Placebo + TCS (n = 108) Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (n = 107) Dupilumab 300 mg ^a QW + TCS (n = 110)	Screeningphase: 2 Wochen Standardisierungsphase: 2 Wochen Behandlungsphase: 16 Wochen Follow-up-Phase: 12 Wochen	71 Studienzentren in Ländern, in denen Ciclosporin für die Behandlung der AD zugelassen ist 01/2016 – 01/2017	Primärer Endpunkt: EASI 75-Ansprechen in Woche 16 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte erhoben mittels: Peak Pruritus NRS SCORAD POEM DLQI Sicherheitsendpunkte: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

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
						Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
<p>AD: atopische Dermatitis; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NRS: Numeric Rating Scale; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; Q2W: einmal alle zwei Wochen; QW: einmal wöchentlich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: topische Kortikosteroide; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Dieser Arm ist für den indirekten Vergleich nicht relevant, da die wöchentliche Behandlungsfrequenz nicht zulassungskonform ist.</p> <p>Die Angaben in der Tabelle für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe wurden aus der Referenz [39] im Wortlaut übernommen, allerdings mit geringfügigen redaktionellen Änderungen und Kürzungen für das bessere Verständnis.</p>						

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche:
Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie	Brückenkompator	Vor- und Begleitmedikation
Studie mit Baricitinib (Intervention)			
JAIN	Bari 4 mg + TCS: <ul style="list-style-type: none"> • Bari 4 mg + • Placebo 1 mg + • Placebo 2 mg 	Placebo + TCS: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo 1 mg + • Placebo 2 mg + • Placebo 4 mg 	<p><u>Hintergrundtherapie</u></p> <p>Tägliche Anwendung von Hautpflegemitteln (sog. Basispflege oder auch Basistherapie).</p> <p>Anwendung von Triamcinolon 0,1% Creme (oder eines vergleichbaren mittelstark wirksamen TCS) täglich (Klasse V bis VII nach WHO, Klasse II nach deutscher Klassifikation).</p> <p>Nach Erreichen eines läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbilds, Wechsel zu Hydrocortison 2,5% Creme oder eines vergleichbaren schwach wirksamen TCS für 7 Tage, dann Absetzen der TCS.</p> <p>Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit TCS wie zuvor beschrieben.</p> <p>Anwendung bei Problemstellen der Haut, wie z.B. Gesicht, Hals und Genitalien: Tacrolimus oder anderer TCNI oder topischer PDE-4-Inhibitor.</p> <p><u>Rescue Therapie</u> (jeweils nach Ermessen des Prüfarztes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • stark/sehr stark wirksame TCS • UV-Therapie • Anwendung systemischer Therapie
Studie mit Dupilumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
Cafe	Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue: Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan an Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan ^a	Placebo + BKGRD±Rescue: Anfangsdosis Placebo subkutan an Tag 1 (Baseline), danach QW Placebo subkutan	<p><u>Standardisierungsphase:</u></p> <p>Ab Tag -14 vor Randomisierung Anwendung von mittelstark wirksamen TCS QD auf Bereichen mit aktiven Läsionen; ab ≥ 7 Tage vor Baseline Anwendung von Emollientsien</p> <p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><u>Hintergrundtherapie:</u> Verwendung von mittelstark wirksamen TCS QD auf Bereichen mit aktiven Läsionen (auf Bereichen mit dünner Haut (z.B. Gesicht, Hals, Genitalien) oder auf Bereichen, bei denen die Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als</p>

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie	Brückenkomparator	Vor- und Begleitmedikation
			unsicher betrachtet wird, Verwendung schwach wirksamer TCS (QD) Q4W wirkungsbasierte Dosierungsanpassungen (tapering algorithm). <u>Rescue Therapie (jeweils nach Ermessen des Prüfarztes):</u> Stark wirksame TCS, TCNI, systemische Kortikosteroide, systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel
<p>Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); Q2W: einmal alle zwei Wochen; Q4W: einmal alle vier Wochen; QD: einmal täglich; QW: einmal wöchentlich; PDE-4: Phosphodiesterase Typ 4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett; WHO: World Health Organization.</p> <p>a: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht.</p> <p>Die Angaben in der Tabelle für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe wurden aus der Referenz [39] im Wortlaut übernommen, allerdings mit geringfügigen redaktionellen Änderungen und Kürzungen.</p> <p>Ausführliche Angaben für die Baricitinib-Studie JAIN sind in Tabelle 4-16 dargestellt.</p>			

Design der Baricitinib-Studie JAIN

Für Ausführungen zum Design der JAIN Studie, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Design der Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Bei der Dupilumab-Fremdstudie Cafe handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils verabreicht mit begleitenden TCS, bei erwachsenen Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis untersucht, die nicht ausreichend auf Ciclosporin ansprachen, die gegenüber Ciclosporin intolerant waren oder dieses aus anderen medizinischen Gründen nicht erhalten konnten.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Screeningphase, einer zweiwöchigen Standardisierungsphase, einer 16-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Follow-up-Phase.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert auf die Behandlungsarme zugeordnet: In der Dupilumab-Gruppe 1 wurde an Tag 1 eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan verabreicht, danach erfolgte einmal jede Woche eine Verabreichung von 300 mg Dupilumab subkutan. In der Dupilumab-Gruppe 2 wurde an Tag 1 eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan verabreicht, danach erfolgte einmal alle zwei Wochen eine Verabreichung von 300 mg Dupilumab subkutan; um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurde in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht. Die Patienten

der Kontrollgruppe erhielten an Tag 1 subkutan eine Anfangsdosis Placebo, danach erfolgte eine wöchentliche Gabe Placebo subkutan.

Während der Studie erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie: Zum einen mussten spätestens an Tag -7 vor der Randomisierung in allen drei Behandlungsarmen mindestens zweimal täglich Emollients verwendet werden, wobei diese Behandlung während der gesamten Studie fortzusetzen war. Zum anderen begannen die Patienten während der Standardisierungsphase, also ab Tag -14 vor Randomisierung, eine standardisierte Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS. Während der Behandlungsperiode konnte die Häufigkeit der Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS alle vier Wochen nach einem prädefinierten Algorithmus angepasst werden, und zwar in Abhängigkeit vom Investigator's Global Assessment (IGA)-Wert. Falls medizinisch angezeigt, bestand zusätzlich die Möglichkeit einer Rescue Therapie, welche im Ermessen des Prüfarztes lag. Falls möglich, sollten zunächst stark wirksame TCS oder TCNI verwendet werden. Eine Eskalation auf systemische Therapien sollte nur bei Patienten erfolgen, die nach mindestens 7 Tagen topischer Behandlung nicht ausreichend auf die Behandlung ansprachen. Patienten, die mit systemischen Kortikosteroiden oder systemischen nicht-steroidalen Immunsuppressiva behandelt wurden, mussten die Prüfmedikation dauerhaft absetzen. Patienten, die stark wirksame TCS oder TCNI erhielten, konnten die Therapie mit der Prüfmedikation fortführen. Die Patienten verblieben auch nach Behandlungsabbruch in der Studie und nahmen verblindet an den Studienvisiten teil.

Gegenüberstellung des Designs der Baricitinib-Studie JAIN und Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Auf Studienebene wird bereits über die Einschlusskriterien für potenzielle Dupilumab-Fremdstudien eine grundlegende Ähnlichkeit zur Baricitinib-Studie JAIN vorausgesetzt. Unterschiede im Studiendesign, wie die Umsetzung der Vergleichstherapie (Brückenkompator) oder Auswertungsmethoden für Endpunkte, werden in Abschnitt 4.2.5.6 diskutiert und zusammengefasst.

Tabelle 4-122 fasst wesentliche Unterschiede im Design der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe zusammen.

Tabelle 4-122: Wesentliche Unterschiede im Design der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Merkmal	Baricitinib-Studie JAIN [38]	Dupilumab-Fremdstudie Cafe [39]
Dauer der doppelblinden, kontrollierten Behandlungsphase	52 Wochen.	16 Wochen.
Patientenpopulation	Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis.	Schwere atopische Dermatitis.
TCS-Status zu Screening vor Randomisierung	14-tägige TCS-Auswaschphase vor Randomisierung.	14-tägige TCS-Standardisierungsphase (präspezifizierte Behandlung aktiver Läsionen).

Merkmal	Baricitinib-Studie JAIN [38]	Dupilumab-Fremdstudie Cafe [39]
Umsetzung des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Verum- und Kontrollarm	Hintergrundtherapie: Standardisierte Anpassung der Behandlung mit schwach und mittelstark wirksamen TCS (in Abhängigkeit vom jeweils erreichten vIGA-Wert). Anpassung unabhängig von prädefinierten Zeit-Intervallen. Rescue Therapie: Option für UV-Therapie.	Hintergrundtherapie: Standardisierte Anpassung der Behandlung mit schwach und mittelstark wirksamen TCS (in Abhängigkeit vom jeweils erreichten IGA-Wert). Anpassung erfolgt in 4-Wochen-Zeitintervallen. Rescue Therapie: Keine Option für UV-Therapie.
Absetzen der Prüfmedikation (im Zusammenhang mit der Rescue Therapie)	Ja, bei Anwendung systemischer Rescue Therapien, d.h. systemische Kortikosteroide und systemische nicht-steroidale Immunsuppressiva und Dupilumab.	Ja, bei Anwendung systemischer Rescue Therapien, d.h. systemische Kortikosteroide und systemische nicht-steroidale Immunsuppressiva.
Datenauswertung und Umgang mit fehlenden Werten in der frühen Nutzenbewertung	(Sekundäre) Zensierung von Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzen. Imputation fehlender Werte mittels NRI ^a .	All observed ^b . Keine Verwendung von Imputationsmethoden ^a .
<p>(v)IGA: (Validated) Investigator's Global Assessment; NRI: Non-Responder Imputation; SGB: Sozialgesetzbuch; TCS: topische Kortikosteroide; UV: ultraviolett. a: Jeweils dargestellte Hauptanalyse im entsprechenden Nutzendossier nach §35a SGB V. b: Basierend auf den beobachteten Werten unabhängig von der Art der durchgeführten Rescue Therapie und auch nach Absetzen der Prüfmedikation.</p>		

Die in obiger Tabelle beschriebenen Unterschiede im Studiendesign sind wesentliche Limitationen, welche bei Bewertung des indirekten Vergleichs zu berücksichtigen sind.

Charakteristika der Studienpopulationen in der Baricitinib-Studie JAIN und Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Die Ähnlichkeit der beiden in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien JAIN und Cafe wurde auf Ebene der Patientenpopulation anhand demografischer und krankheitsspezifischer Patientencharakteristika geprüft.

Demografie

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Merkmal	Baricitinib-Studie JAIN		Dupilumab-Fremdstudie Cafe	
	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93	Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD± Rescue N = 107	Placebo + BKGRD±Rescue N = 108
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	35 (38,0)	44 (47,3)	42 (39,3)	40 (37,0)
Männlich	57 (62,0)	49 (52,7)	65 (60,7)	68 (63,0)
Alter (Jahre), MW (SD)	38,7 (13,3)	38,7 (13,6)	37,5 (12,89)	38,9 (13,35)
Rasse, n (%)				
Weiß	71 (77,2)	74 (79,6)	104 (97,2)	104 (96,3)
Andere ^a	21 (22,8)	19 (20,4)	3 (2,8)	4 (3,7)

Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).

a: Andere Rasse als weiß.

Quelle für Daten aus der Dupilumab-Fremdstudie Cafe: Tabelle 4-14 in [39].
Weitere Details zur Baricitinib-Studie JAIN sind in Tabelle 4-19 dargestellt.

Demografische Charakteristika in der Baricitinib-Studie JAIN

Die demografische Charakterisierung der Patienten in der Baricitinib-Studie JAIN findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Demografische Charakteristika in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe

In der Dupilumab-Fremdstudie Cafe lag das mittlere Alter der Patienten im Dupilumab-Arm bei 37,5 Jahren und im Kontroll-Arm bei 38,9 Jahren. In beiden Armen waren über 60% der Patienten männlich. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (über 95%) in beiden Behandlungsgruppen war weiß. In jedem Behandlungsarm wurden ca. 62% der Patienten in Westeuropa behandelt und 38% der Patienten in Osteuropa.

Gegenüberstellung der demografischen Charakteristika in der JAIN Studie vs. Cafe Studie

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten waren die Baricitinib-Studie JAIN und die Dupilumab-Fremdstudie Cafe vergleichbar. In der Baricitinib-Studie JAIN wurden bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit neben Kaukasiern auch asiatische und schwarze oder afroamerikanische Patienten eingeschlossen. Wie in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe auch überwiegt jedoch der Anteil der Kaukasier. Hinsichtlich der geografischen Region stammten die meisten Patienten der Baricitinib-Studie JAIN analog zur Dupilumab-Fremdstudie Cafe aus Europa (rund 70% in beiden Armen). Daneben wurde in der

Baricitinib-Studie JAIN ein geringer Anteil an Patienten aus Japan sowie aus Brasilien und Russland eingeschlossen.

Krankheitscharakteristika

Tabelle 4-124: Übersicht über die Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Merkmal	Baricitinib-Studie JAIN		Dupilumab-Fremdstudie Cafe	
	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93	Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue N = 107	Placebo + BKGRD±Rescue N = 108
Zeit seit der AD Diagnose (Jahre), MW (SD)	27,5 (16,18)	27,2 (15,58)	29,6 (15,61)	29,2 (14,72)
(v)IGA Score, n (%)				
Score 3	45 (48,9)	43 (46,2)	57 (53,3)	56 (51,9)
Score 4	47 (51,1)	50 (53,8)	50 (46,7)	52 (48,1)
EASI Score, MW (SD)	32,7 (13,65)	30,9 (11,64)	33,3 (9,93)	32,9 (10,80)
SCORAD MW (SD)	68,2 (13,00)	69,1 (12,98)	68,6 (11,91)	67,0 (12,20)
Von AD betroffene BSA, MW (SD)	53,9 (23,77)	48,4 (21,28)	56,1 (17,83)	55,0 (20,51)
Peak Pruritus / Itch NRS, MW (SD)	6,7 (2,3)	7,1 (1,9)	6,6 (2,10)	6,4 (2,23)
<p>AD: atopische Dermatitis; Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); BSA: Body Surface Area; EASI: Eczema Area and Severity Index; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); (v)IGA: (Validated) Investigator's Global Assessment.</p> <p>Quelle für Daten aus der Dupilumab-Fremdstudie Cafe: Tabelle 4-15 in [39].</p> <p>In der Baricitinib-Studie JAIN wurde der vIGA verwendet.</p> <p>Weitere Details zur Baricitinib-Studie JAIN sind in Tabelle 4-20 dargestellt.</p>				

Krankheitscharakteristika in der Baricitinib-Studie JAIN

Eine Beschreibung der Krankheitscharakteristika der Patienten in der Baricitinib-Studie JAIN findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Krankheitscharakteristika in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe

In der Dupilumab-Fremdstudie Cafe betrug die durchschnittliche Dauer der atopischen Dermatitis seit Diagnose im Dupilumab-Arm 29,6 Jahre und im Kontroll-Arm 29,2 Jahre. Der mittlere EASI Score betrug 33,3 vs. 32,9, der mittlere Peak Pruritus NRS 6,6 vs. 6,4, der mittlere BSA 56,1 vs. 55,0 und der mittlere SCORAD 68,6 vs. 67,0. Gemäß der stratifizierten Randomisierung nach Schweregrad hatten ca. 50% der Patienten eine mittelschwere (IGA = 3) und ca. 50% eine schwere (IGA = 4) atopische Dermatitis.

Gegenüberstellung der Krankheitscharakteristika in der JAIN Studie vs. Cafe Studie

Für die untersuchten Krankheitscharakteristika zu Baseline zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der JAIN Studie und der Cafe Studie.

Rescue Therapien (bis Woche 16)

Tabelle 4-125: Arzneimittel als Bestandteil der Rescue Therapie bis Woche 16 – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Merkmal	Baricitinib-Studie JAIN		Dupilumab-Fremdstudie Cafe ^a	
	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93	Dupilumab 300 mg Q2W+ BKGRD±Rescue N = 107	Placebo BKGRD±Rescue N = 108
Jegliche Rescue Therapie, n (%)	20 (21,7)	18 (19,4)	4 (3,7)	19 (17,6)
Topische Rescue Therapie, n (%)				
Stark wirksame Kortikosteroide	13 (14,0)	10 (10,8)	3 (2,8)	11 (10,2)
Sehr stark wirksame Kortikosteroide	10 (10,9)	6 (6,5)	0 (0,0)	7 (6,5)
Systemische Rescue Therapie mit Kortikosteroiden, n (%)	0 (0,0)	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,9)

Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); eCRF: electronic Case Report Form; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; N: Anzahl der Patienten; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide.

a: Im eCRF der Cafe Studie konnten Begleittherapien explizit als Rescue Therapien klassifiziert werden. Diese Angaben sind Tabelle 4-22 in [39] entnommen. Die Anwendungsraten begleitender topischer Kortikosteroid-Therapien, welche im eCRF nicht explizit als Rescue Therapie klassifiziert wurden, fielen in beiden Studienarmen höher aus: ca. zwei Drittel der Patienten erhielten stark wirksame TCS als Begleittherapie. Sehr stark wirksame TCS erhielten in beiden Studienarmen ca. 5% der Patienten (Tabelle 4-21 in [39]). Im Placebo + BKGRD±Rescue-Arm der Cafe Studie erhielten außerdem 2,8% der Patienten Calcineurin-Inhibitoren (nicht in der Tabelle dargestellt).

Rescue Therapien in der Baricitinib-Studie JAIN

Bis Woche 16 erhielt jeweils ca. ein Fünftel der Patienten in beiden Behandlungsarmen jegliche Rescue Therapie. Am häufigsten wurden stark wirksame gefolgt von sehr stark wirksamen Kortikosteroiden angewendet. Nur 2 Patienten erhielten eine systemische Kortikosteroid-Therapie (im Placebo + TCS-Arm).

Rescue Therapien in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Im electronic Case Report Form (eCRF) der Cafe Studie konnten Begleittherapien explizit als Rescue Therapien klassifiziert werden. Im Dupilumab-Arm erhielten demnach 3,7% der Patienten jegliche Rescue Therapie vs. 17,6% der Patienten im Placebo-Arm. Die Anwendungsrate begleitender topischer Kortikosteroid-Therapien, welche im eCRF nicht explizit als Rescue Therapie klassifiziert wurden, fielen in beiden Studienarmen höher aus: ca. zwei Drittel der Patienten erhielten stark wirksame TCS als Begleittherapie; sehr stark wirksame TCS erhielten in beiden Studienarmen ca. 5% der Patienten.

Gegenüberstellung der Rescue Therapien in der JAIN Studie vs. Cafe Studie

Ein Vergleich der angewendeten Rescue Therapien zwischen den Studien ist mit Unsicherheiten behaftet, da der Anwendungsalgorithmus, die Klassifizierung und Auswertung der Begleit- bzw. Rescue Therapien zwischen den Studien teils unterschiedlich gehandhabt wurden.

Ungeachtet der oberen Einschränkungen ist beiden Studien jedoch gemeinsam, dass jeweils ein geringer Anteil der Patienten bis Woche 16 eine systemische Rescue Therapie erhielt.

Tabelle 4-126: Patienten-Disposition bis Woche 16 – RCT für indirekte Vergleiche: Baricitinib-Studie JAIN vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe

Patienten, n (%)	Baricitinib-Studie JAIN		Dupilumab-Fremdstudie Cafe	
	Bari 4 mg + TCS N = 92	Placebo + TCS N = 93	Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD ±Rescue N = 107	Placebo + BKGRD ±Rescue N = 108
Woche 16 beendet ^a	85 (92,4)	72 (77,4)	106 (99,1)	107 (99,1)
Mit Rescue Therapie beendet	19 (20,7)	13 (14,0)	k.A.	k.A.
Ohne Rescue Therapie beendet	66 (71,7)	59 (63,4)	k.A.	k.A.
Studienabbruch vor Woche 16	7 (7,6)	21 (22,6)	1 (0,9)	1 (0,9)
Gründe für den Studienabbruch bis Woche 16 ^b				
Unerwünschtes Ereignis	1 (14,3)	1 (4,8)	–	–
Unzureichende Wirksamkeit	6 (85,7)	16 (76,2)	–	–
Patientenwunsch	–	4 (19,0)	–	–
Andere	–	–	1 (100,0)	1 (100,0)
<p>Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); k.A.: keine Angabe; n: Anzahl der Patienten innerhalb der jeweiligen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Population; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.</p> <p>b: Angaben bezogen auf die Anzahl der Studienabbrecher im jeweiligen Behandlungsarm.</p> <p>Die Angaben in der Tabelle für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe wurden Abbildung 77 in [39] entnommen.</p> <p>Die Angaben in der Tabelle für die Baricitinib-Studie JAIN wurden Anhang 4-G-Abbildung 4-2 entnommen.</p>				

Über beide Studien war die Rate von Studienabbrechern bis Woche 16 generell gering bis sehr gering. In der JAIN Studie zeigte sich im Kontrollarmen allerdings eine etwas höhere Rate an Studienabbrechern als im Kontroll-Arm der Cafe Studie.

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.

Der indirekte Vergleich der Ergebnisse aus der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe ist auf den Woche 16-Zeitpunkt der jeweiligen Studien beschränkt, bedingt durch die kürzere Dauer der Cafe Studie. Dies entspricht somit nicht den Anforderungen des G-BA an eine Mindeststudiendauer von einem halben Jahr. Dennoch sollen für eine orientierende Einschätzung der relativen Effektivität von Baricitinib ggü. der ZVT Dupilumab wichtige Endpunkte in der atopischen Dermatitis im indirekten Vergleich untersucht und dargestellt werden.

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

	Mortalität	Morbidität	Sicherheit
Endpunkt (Operationalisierung) – Messinstrument			
Gesamt mortalität bis Woche 16 ^a	•		
Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 16		•	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 16		•	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch / Peak Pruritus NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 16 ^b		•	
Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen getrennt nach jeglichen UE, SUE sowie Abbruch der Behandlung wegen UE, jeweils bis Woche 16 ^a			•
EASI: Eczema Area and Severity Index; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; NRS: Numeric Rating Scale; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: Nur deskriptive Gegenüberstellung der JAIN- und Cafe-Studienergebnisse. b: Für Patienten in der ITT Population bzw. FAS Population mit einem Itch bzw. Peak Pruritus NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.			

4.3.2.1.3.1 Gesamtmortalität – 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 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Baricitinib ^a (Intervention)	Dupilumab ^a (ZVT)
1	JAIN	•	
1	Cafe		•

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.
a: In Kombination mit einer Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie.
Nur deskriptive Gegenüberstellung der JAIN- und Cafe-Studienergebnisse.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

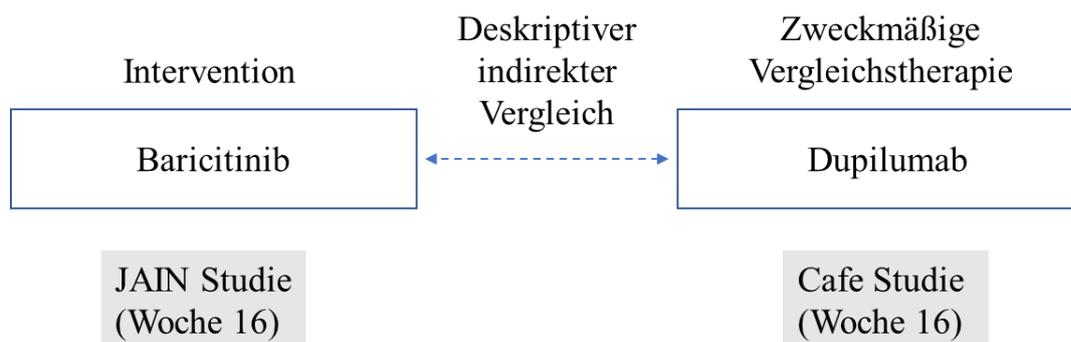


Abbildung 4-25: Deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität

Baricitinib und Dupilumab jeweils in Kombination mit einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie

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

Tabelle 4-129: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
JAIN	Die Operationalisierung ist wie in Tabelle 4-30 beschrieben, mit folgender Modifikation: Für die deskriptive Gegenüberstellung der Studienergebnisse wurde der Woche 16-Zeitpunkt herangezogen.
Cafe	Siehe JAIN Studie; Anzahl an Todesfällen wurde im Safety-Analysis-Set ausgewertet.

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 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in der JAIN Studie

Die Erläuterungen für die Baricitinib-Studie JAIN sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1 dargestellt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Cafe Studie

Die Analyse wurde basierend auf dem Safety-Analysis-Set durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtmortalität für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe 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.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Gesamtmortalität bis Woche 16 in der Baricitinib-Studie JAIN (Safety Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Safety-Analysis-Set)

Zielgröße – Endpunkt Vergleich Studie	Intervention bzw. ZVT	Brücken- komparator
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)
Mortalität – Gesamtmortalität		
Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
JAIN	0/92 (0,0)	0/93 (0,0)
Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue vs. Placebo + BKGRD±Rescue		
Cafe	0/107 (0,0)	0/108 (0,0)
Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q2W: einmal alle zwei Wochen; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. Quelle für Daten aus der Dupilumab-Fremdstudie Cafe: Tabelle 4-33 in [39]. Quelle für Daten aus der Baricitinib-Studie JAIN: Tabelle 4-32.		

Im Studienverlauf traten sowohl in der Baricitinib-Studie JAIN als auch in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe keine Todesfälle auf.

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Baricitinib-Studie JAIN auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert; als Fazit werden die Studienergebnisse als übertragbar angesehen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Dupilumab-Fremdstudie Cafe auf den deutschen Versorgungskontext ist aus Sicht des pU in Analogie aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ebenfalls gegeben.

4.3.2.1.3.2 EASI 75-Ansprechen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Baricitinib ^a (Intervention)	Dupilumab ^a (ZVT)	Brückenkomparator ^b
1	JAIN	•		•
1	Cafe		•	•
ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: In Kombination mit einer Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie. b: Patientenindividuell optimiertes Therapieregime (Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie) in Kombination mit Placebo.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

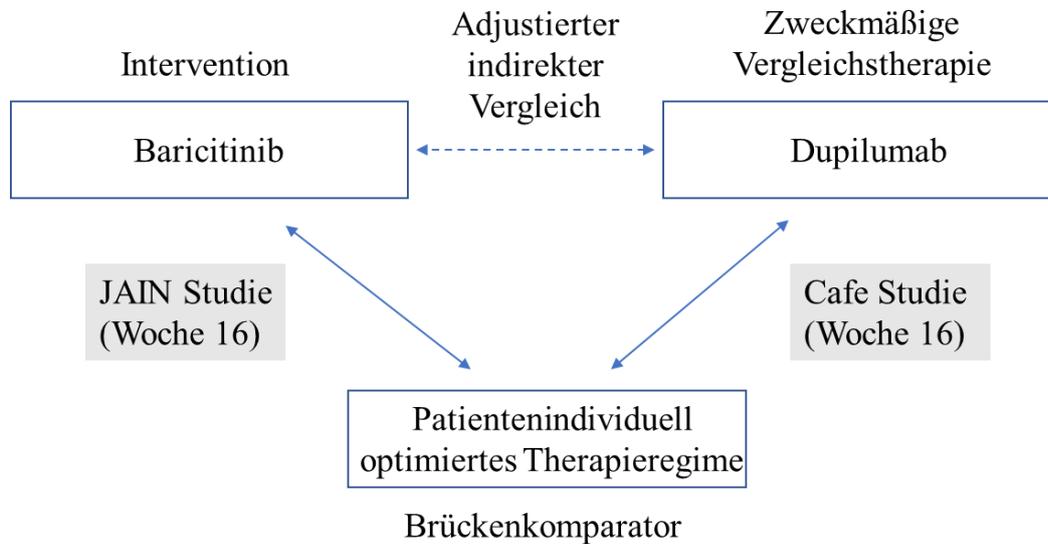


Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt EASI 75-Ansprechen

Baricitinib und Dupilumab jeweils in Kombination mit einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie

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

Tabelle 4-133: Operationalisierung des EASI 75-Ansprechens

Studie	Operationalisierung
JAIN	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-33 dargestellt, mit folgenden Modifikationen zum Zwecke der Durchführung des indirekten Vergleichs: <ul style="list-style-type: none"> Analyse des EASI 75-Ansprechens in Woche 16 (anstelle Woche 24). OR, RR und RD werden nicht aus Modellen bestimmt, sondern direkt aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis mit den zugehörigen Varianzen bestimmt; siehe Abschnitt 4.2.5.6.
Cafe	Siehe Operationalisierung des Endpunkts in der JAIN Studie, mit folgendem Unterschied: In die Analyse gingen alle beobachtbaren Werte unabhängig von der Art der verabreichten Rescue Therapie ein.
EASI: Eczema Area and Severity Index; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.	

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 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt basierend auf dem EASI 75-Ansprechen in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EASI 75-Ansprechen in der JAIN Studie

Die Angaben für die Baricitinib-Studie JAIN sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 dargestellt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EASI 75-Ansprechen in der Cafe Studie

Der Endpunkt EASI 75-Ansprechen war der primäre Endpunkt in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte basierend auf dem Full-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, es wurden alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt EASI 75-Ansprechen für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75-Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 16 – indirekter Vergleich Baricitinib-Studie JAIN (ITT Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Full-Analysis-Set)

Zielgröße – Endpunkt Vergleich Studie	Intervention bzw. ZVT	Brücken- komparator	Behandlungsarm-Unterschied		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Morbidität – EASI 75-Ansprechen					
Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS					
JAIN ^b	32/92 (34,8)	18/93 (19,4)	1,80 [1,09; 2,96] 0,022	2,22 [1,14; 4,34] 0,019	0,15 [0,03; 0,28] 0,017
Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue vs. Placebo + BKGRD±Rescue					
Cafe ^c	69/107 (64,5)	35/108 (32,4)	1,99 [1,46; 2,70] <0,0001	3,79 [2,15; 6,66] <0,0001	0,32 [0,19; 0,45] <0,0001
Adjustierter indirekter Vergleich ^d – Bari 4 mg + TCS vs. Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue					
JAIN vs. Cafe			0,90 [0,50; 1,62] 0,734	0,59 [0,24; 1,41] 0,233	-0,17 [-0,35; 0,01] 0,068
Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.					
a: RR, OR, RD mit Vertrauensbereichen und p-Werten wurden aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.6.					
b: Patienten mit fehlenden Werten bzw. Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten (siehe sekundäre Zensierung), wurden mittels NRI ersetzt.					
c: In die Analyse gingen alle beobachtbaren Werte unabhängig von der Art der verabreichten Rescue Therapie ein. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.					
Quelle zur Ermittlung der absoluten Anzahl von Patienten mit Ereignis in der Cafe Studie: Tabelle 2.23 in [40].					
d: Indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkompator Placebo + TCS bzw. Placebo + BKGRD±Rescue, um die adjustierten OR, RR und RD mit den jeweiligen Vertrauensbereichen zu erhalten.					
RR/OR > 1,0 und RD > 0 zeigen jeweils einen Behandlungseffekt zugunsten von Baricitinib an; RR/OR < 1,0 sowie eine RD < 0 zeigen einen Behandlungseffekt zugunsten von Dupilumab an.					

Für das EASI 75-Ansprechen zeigte sich sowohl in der Baricitinib-Studie JAIN als auch in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe in Woche 16 ein statisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib bzw. Dupilumab im Vergleich zum Brückenkomparator.

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.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-135 dargestellt.

Bezüglich der EASI 75-Ansprechrates zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der relativen Effektivität von Baricitinib ggü. Dupilumab (RR = 0,90; 95%-KI [0,50; 1,62]; p = 0,734).

Da keine direkt vergleichende Studien für den Vergleich Baricitinib vs. Dupilumab vorliegen, ist eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Baricitinib-Studie JAIN auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert; als Fazit werden die Studienergebnisse als übertragbar angesehen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Dupilumab-Fremdstudie Cafe auf den deutschen Versorgungskontext ist aus Sicht des pU in Analogie aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ebenfalls gegeben.

4.3.2.1.3.3 Patientenberichtete Symptomatik (POEM) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Baricitinib ^a (Intervention)	Dupilumab ^a (ZVT)	Brückenkompator ^b
1	JAIN	•		•
1	Cafe		•	•

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.
a: In Kombination mit einer Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie.
b: Patientenindividuell optimiertes Therapieregime (Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie) in Kombination mit Placebo.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

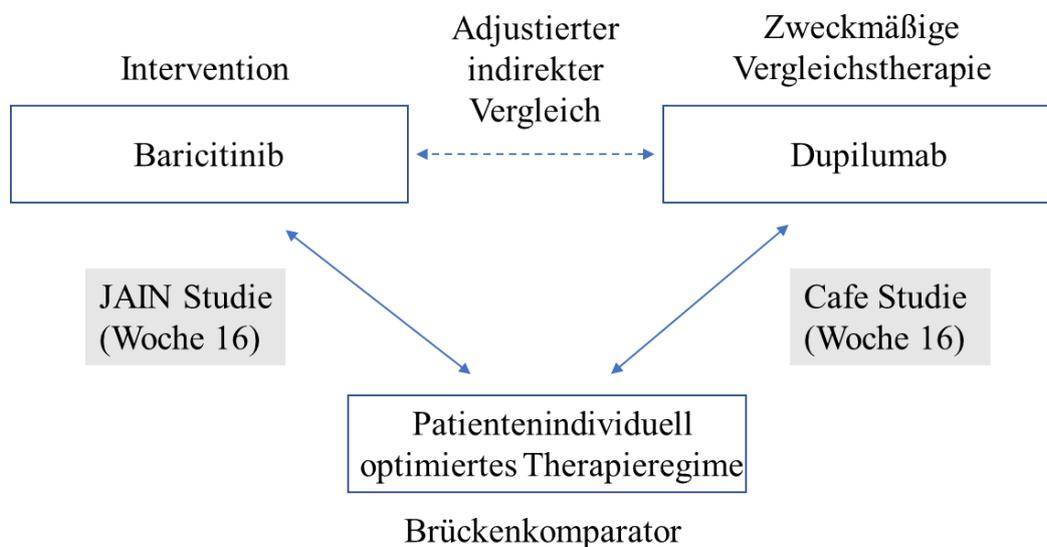


Abbildung 4-27: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik

Baricitinib und Dupilumab jeweils in Kombination mit einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung der patientenberichteten Symptomatik

Studie	Operationalisierung
JAIN	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-45 dargestellt, mit folgenden Modifikationen zum Zwecke der Durchführung des indirekten Vergleichs: <ul style="list-style-type: none"> • Analyse in der ITT Population (anstelle POEM Population). • Analyse der Verbesserung des POEM $\geq 4,0$ in Woche 16 (anstelle Woche 24). • OR, RR und RD werden direkt aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis mit den zugehörigen Varianzen bestimmt; siehe Abschnitt 4.2.5.6.
Cafe	Siehe Operationalisierung des Endpunkts in der JAIN Studie mit folgendem Unterschied: In die Analyse gehen alle beobachtbaren Werte unabhängig von der Art der verabreichten Rescue Therapie ein.
ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.	

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 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt basierend auf patientenberichteter Symptomatik in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik in der JAIN Studie

Die Erläuterungen für die Baricitinib-Studie JAIN sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 dargestellt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik in der Cafe Studie

Die Analyse der patientenberichteten Symptomatik erfolgte basierend auf dem Full-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, es wurden alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 16: indirekter Vergleich Baricitinib-Studie JAIN (ITT Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Full-Analysis-Set)

Zielgröße – Endpunkt Vergleich Studie	Intervention bzw. ZVT	Brücken- komparator	Behandlungsarm-Unterschied		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Morbidität – Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)					
Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS					
JAIN ^b	63/92 (68,5)	36/93 (38,7)	1,77 [1,32; 2,37] <0,001	3,44 [1,88; 6,31] <0,001	0,30 [0,16; 0,43] <0,001
Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue vs. Placebo + BKGRD±Rescue					
Cafe ^c	92/107 (86,0)	54/108 (50,0)	1,72 [1,40; 2,11] <0,001	6,13 [3,16; 11,91] <0,001	0,36 [0,24; 0,47] <0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^d – Bari 4 mg + TCS vs. Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue					
JAIN vs. Cafe			1,03 [0,72; 1,47] 0,876	0,56 [0,23; 1,38] 0,207	-0,06 [-0,24; 0,12] 0,496
Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: RR, OR, RD mit Vertrauensbereichen und p-Werten wurden aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.6. b: Patienten mit fehlenden Werten bzw. Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten (siehe sekundäre Zensierung), wurden mittels NRI ersetzt. c: In die Analyse gingen alle beobachtbaren Werte unabhängig von der Art der verabreichten Rescue Therapie ein. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Quelle zur Ermittlung der absoluten Anzahl von Patienten mit Ereignis in der Cafe Studie: Tabelle 2.25 in [40]. d: Indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo + TCS bzw. Placebo + BKGRD±Rescue, um die adjustierten OR, RR und RD mit den jeweiligen Vertrauensbereichen zu erhalten. RR/OR > 1,0 und RD > 0 zeigen jeweils einen Behandlungseffekt zugunsten von Baricitinib an; RR/OR < 1,0 sowie eine RD < 0 zeigen einen Behandlungseffekt zugunsten von Dupilumab an.					

Für die patientenberichtete Symptomatik zeigte sich sowohl in der Baricitinib-Studie JAIN als auch in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe in Woche 16 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib bzw. Dupilumab im Vergleich zum Brückenkomparator.

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.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-139 dargestellt.

Bezüglich der patientenberichteten Symptomatik zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der relativen Effektivität von Baricitinib ggü. Dupilumab (RR = 1,03; 95%-KI [0,72; 1,47]; p = 0,876).

Da keine direkt vergleichende Studien für den Vergleich Baricitinib vs. Dupilumab vorliegen, ist eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Baricitinib-Studie JAIN auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert; als Fazit werden die Studienergebnisse als übertragbar angesehen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Dupilumab-Fremdstudie Cafe auf den deutschen Versorgungskontext ist aus Sicht des pU in Analogie aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ebenfalls gegeben.

4.3.2.1.3.4 Juckreiz (Itch NRS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Baricitinib ^a (Intervention)	Dupilumab ^a (ZVT)	Brückenkompator ^b
1	JAIN	•		•
1	Cafe		•	•

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.
a: In Kombination mit einer Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie.
b: Patientenindividuell optimiertes Therapieregime (Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie) in Kombination mit Placebo.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

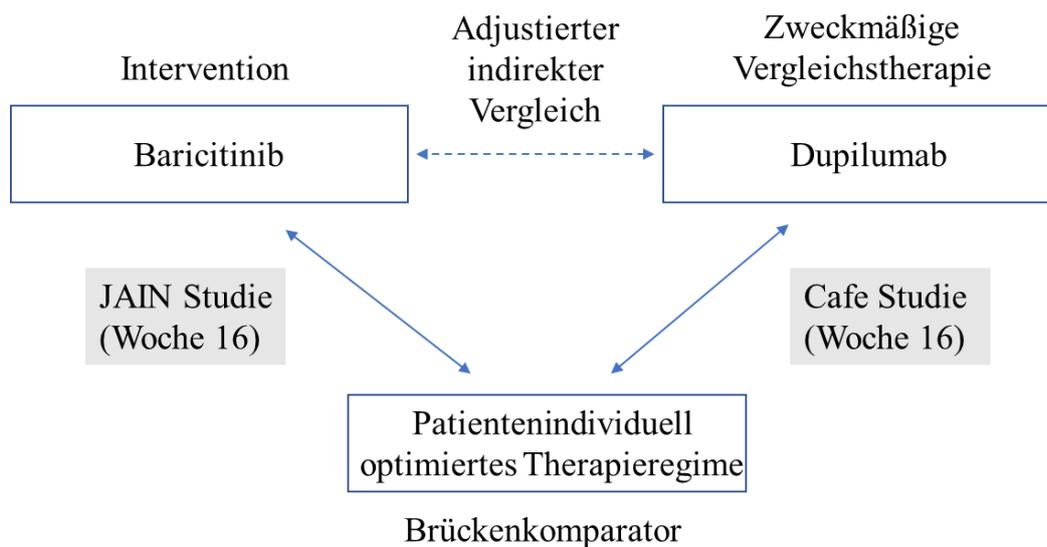


Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Juckreiz Baricitinib und Dupilumab jeweils in Kombination mit einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie

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

Tabelle 4-141: Operationalisierung von Juckreiz

Studie	Operationalisierung
JAIN	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-61 dargestellt, mit folgenden Modifikationen zum Zwecke der Durchführung des indirekten Vergleichs: <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 16 (anstelle Woche 24). • OR, RR und RD werden direkt aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis mit den zugehörigen Varianzen bestimmt; siehe Abschnitt 4.2.5.6.
Cafe	Siehe Operationalisierung des Endpunkts in der JAIN Studie mit folgendem Unterschied: <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung der Peak Pruritus NRS (anstelle der Itch NRS in JAIN): von Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals entwickeltes und validiertes Messinstrument, mit einer Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Die Patienten dokumentieren die maximale Stärke des Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden. Mittels ankerbasiertem Verfahren wurde eine Veränderung von 3 bis 4 Punkten als geeignete Responder-Definition bestimmt [39]. • In die Analyse gehen alle beobachtbaren Werte unabhängig von der Art der verabreichten Rescue Therapie ein. • Quelle: [40].
NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.	

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 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts basierend auf Juckreiz in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Juckreiz in der JAIN Studie

Die Erläuterungen für die Baricitinib-Studie JAIN sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6 dargestellt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Juckreiz in der Cafe Studie

Die Auswertung wurde in einer Analyse-Population durchgeführt, welche Patienten beinhaltet, welche einen Peak Pruritus NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) für Juckreiz in Woche 16: indirekter Vergleich Baricitinib-Studie JAIN (Itch NRS Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Analyse-Population)

Zielgröße – Endpunkt (Operationalisierung) Vergleich Studie	Intervention bzw. ZVT	Brücken- komparator	Behandlungsarm-Unterschied		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
Morbidität – Reduktion des Itch bzw. Peak Pruritus NRS Scores ($\geq 4,0$)					
Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS					
JAIN ^b	36/76 (47,4)	12/85 (14,1)	3,36 [1,89; 5,97] <0,001	5,47 [2,56; 11,69] <0,001	0,33 [0,20; 0,47] <0,001
Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue vs. Placebo + BKGRD±Rescue					
Cafe ^c	46/94 (48,9)	17/91 (18,7)	2,62 [1,63; 4,22] <0,001	4,17 [2,15; 8,11] <0,001	0,30 [0,17; 0,43] <0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^d – Bari 4 mg + TCS vs. Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue					
JAIN vs. Cafe			1,28 [0,61; 2,7] 0,516	1,31 [0,48; 3,6] 0,597	0,03 [-0,16; 0,22] 0,753
Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.					
a: RR, OR, RD mit Vertrauensbereichen und p-Werten wurden aus den absoluten Anzahlen von Patienten mit Ereignis bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.6.					
b: Patienten mit fehlenden Werten bzw. Patienten, welche die Prüfmedikation dauerhaft absetzten (siehe sekundäre Zensierung), wurden mittels NRI ersetzt.					
c: In die Analyse gingen alle beobachtbaren Werte unabhängig von der Art der verabreichten Rescue Therapie ein. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.					
d: Indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo + TCS bzw. Placebo + BKGRD±Rescue, um die adjustierten OR, RR und RD mit den jeweiligen Vertrauensbereichen zu erhalten.					
Analyse-Populationen beinhalten Patienten, welche einen Itch bzw. Peak Pruritus NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen.					
Quelle für die absolute Anzahl von Patienten mit Ereignis in der Cafe Studie: Tabelle 2.25 in [40].					
RR/OR > 1,0 und RD > 0 zeigen jeweils einen Behandlungseffekt zugunsten von Baricitinib an; RR/OR < 1,0 sowie eine RD < 0 zeigen einen Behandlungseffekt zugunsten von Dupilumab an.					

Für die Reduktion des Juckreizes zeigte sich sowohl in der Baricitinib-Studie JAIN als auch in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe in Woche 16 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib bzw. Dupilumab im Vergleich zum Brückenkomparator.

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.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-143 dargestellt.

Bezüglich der Reduktion des Juckreizes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der relativen Effektivität von Baricitinib ggü. Dupilumab (RR = 1,28; 95%-KI [0,61; 2,70]; p = 0,516).

Da keine direkt vergleichende Studien für den Vergleich Baricitinib vs. Dupilumab vorliegen, ist eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht möglich.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Baricitinib-Studie JAIN auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert; als Fazit werden die Studienergebnisse als übertragbar angesehen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Dupilumab-Fremdstudie Cafe auf den deutschen Versorgungskontext ist aus Sicht des pU in Analogie aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ebenfalls gegeben.

4.3.2.1.3.5 Sicherheit – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-144: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Baricitinib ^a (Intervention)	Dupilumab ^a (ZVT)
1	JAIN	•	
1	Cafe		•

ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.
a: In Kombination mit einer Hintergrund- und ggf. Rescue Therapie.
Nur deskriptive Gegenüberstellung der JAIN- und Cafe-Studienergebnisse.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

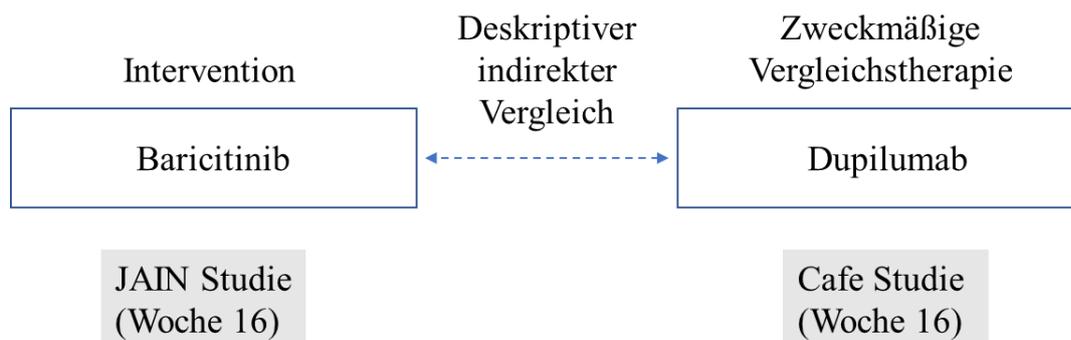


Abbildung 4-29: Deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse von Endpunkten zur Sicherheit

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

Tabelle 4-145: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit

Studie	Operationalisierung
JAIN	Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-97 dargestellt. Für die deskriptive Gegenüberstellung der Studienergebnisse aus JAIN und Cafe wurde der Woche 16-Zeitpunkt herangezogen. Die Gesamtraten für jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse und für Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, werden deskriptiv dargestellt.
Cafe	Siehe JAIN Studie.

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 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in der JAIN Studie

Die Erläuterungen für die Baricitinib-Studie JAIN sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in der Cafe Studie

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe standardisiert erfasst und mittels MedDRA (Version 18.1) kodiert und klassifiziert. Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden basierend auf dem Safety-Analysis-Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für Endpunkte zur Sicherheit für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-147: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse bis Woche 16: Baricitinib-Studie JAIN (Safety Population) vs. Dupilumab-Fremdstudie Cafe (Safety-Analysis-Set)

Studie Endpunkt	Baricitinib-Studie JAIN		Dupilumab-Fremdstudie Cafe	
	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD ±Rescue	Placebo + BKGRD ±Rescue
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse	69/92 (75,0)	50/93 (53,8)	77/107 (72,0)	75/108 (69,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	6/92 (6,5)	2/93 (2,2)	2/107 (1,9)	2/108 (1,9)
Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse	1/92 (1,1)	1/93 (1,1)	0/107 (0,0)	1/108 (0,9)

Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; Q2W: einmal alle zwei Wochen; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).
Die Angaben in der Tabelle für die Dupilumab-Fremdstudie Cafe wurde aus Tabelle 4-111, 4-113 und 4-114 der Referenz [39] entnommen.

In der Gesamtschau zeigte sich sowohl in der Baricitinib-Studie JAIN als auch in der Dupilumab-Fremdstudie Cafe ein für klinische Studien für die vorliegende Indikation und Patientenpopulation erwartbares Auftreten von UE, SUE sowie Behandlungsabbrüchen wegen UE. Hinsichtlich des Auftretens von UE, SUE und Behandlungsabbrüchen wegen UE sind beide Studien weitestgehend miteinander vergleichbar.

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Baricitinib-Studie JAIN auf den deutschen Versorgungskontext wird in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher erläutert; als Fazit werden die Studienergebnisse als übertragbar angesehen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Dupilumab-Fremdstudie Cafe auf den deutschen Versorgungskontext ist aus Sicht des pU in Analogie aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen ebenfalls gegeben.

4.3.2.1.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Im vorliegenden Modul 4 B wurden keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich durchgeführt.

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).

Tabelle 4-148: Liste der eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich

Baricitinib-Studie JAIN (NCT 03428100; I4V-MC-JAIN)
Studiendokumente
Studienprotokoll [11]
Statistischer Analyseplan [12]
Studienbericht [38]
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT 03428100 [44]
WHO JapicCTI 183961 [46], Eucctr2017-04574-34 [47] und NCT 03428100 [48]
EU-CTR Eudra CT 2017-004574-34 [45]
Dupilumab-Fremdstudie CAFE (R668-AD-1424)
Publikationen
de Bruin-Weller et al. 2018 [53]
NICE 2018, Single Technology Appraisal Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048] [40]
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT 02755649 [54]
WHO NCT 02755649 [56] und Eucctr2015-02653-35 [57]
EU-CTR Eudra CT 2015-002619-40 [55]

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

Da mit der JAIN Studie eine RCT für die im vorliegenden Modul 4 B zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Baricitinib (siehe Abschnitt 4.2.1) vorliegt, werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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 4-149: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-150: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-154: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für den medizinischen Nutzen

Evidenzstufe

Für die Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib, wurde die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie JAIN herangezogen. Die Studie entspricht der Evidenzstufe 1b [9].

Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle in der vorliegenden frühen Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte als niedrig eingestuft. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (siehe Anhang 4-F). Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant. Sie wurden adäquat operationalisiert und valide erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Weiterhin können die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Insgesamt bietet die JAIN Studie eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für den medizinischen Zusatznutzen

Evidenzstufe

Für die Beantwortung der hier vorliegenden Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Baricitinib ggü. der ZVT Dupilumab wurde in Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie ein indirekter Vergleich zwischen der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe durchgeführt. Der indirekte Vergleich ist mit Limitationen behaftet, u.a. aufgrund des zeitlich begrenzten Auswertungszeitraums von 16 Wochen, der geringen Anzahl an einfließenden Endpunkten, sowie der teils unterschiedlichen Umsetzung und Bewertung des Brückenkomparsators zwischen der Baricitinib-Studie und der Dupilumab-Fremdstudie. Auch wenn daher eine formale Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist, so liefert der indirekte Vergleich zumindest Hinweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in der empfohlenen Tagesdosis von 4 mg im Verhältnis zu Dupilumab.

Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene für alle im Rahmen des indirekten Vergleichs betrachteten Endpunkte als niedrig eingestuft. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (siehe Anhang 4-F). Alle

berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant. Sie wurden adäquat operationalisiert und valide erhoben (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Weiterhin können die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.3).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Therapeutischer Bedarf

Die atopische Dermatitis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung und manifestiert sich in vielfältigen krankheitsspezifischen Anzeichen und Symptomen. Die Krankheitslast für Patienten, die unter einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis leiden, ist hoch. Der für die atopische Dermatitis charakteristische, intensive Juckreiz sowie dessen Folgen auf die Schlafqualität wird vom Großteil der Patienten als am belastendsten beschrieben. Auch weisen viele Patienten eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität auf, welche sich über die Zeit in Form einer Depression oder Angststörung niederschlagen kann [58-60].

Obwohl verschiedene Therapie-Optionen für die Behandlung der atopischen Dermatitis zur Verfügung stehen, zeigen diese für einige Patienten keine ausreichend zufriedenstellenden Resultate. Insbesondere die Auswahl an zugelassenen systemischen Therapien ist mit systemischen Kortikosteroiden, Ciclosporin und Dupilumab begrenzt [23] und der therapeutische Bedarf für weitere schnell wirksame, längerfristig oral anzuwendende Arzneimittel hoch [61].

Fragestellung

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Baricitinib ggü. der ZVT Dupilumab wurde auf Basis der Baricitinib-Studie JAIN und – im Falle des indirekten Vergleichs – der JAIN Studie vs. der Dupilumab-Fremdstudie Cafe vorgenommen.

Bei der Baricitinib-Studie JAIN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase 3 Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in Kombination mit TCS im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Hintergrund- und Rescue Therapie im Vergleich zu TCS allein untersucht wurde. In der Studie wurden etablierte und validierte Messinstrumente verwendet, und die Auswertung binärer Endpunkte bzw. Ereigniszeitanalysen wurde mit validierten Ansprechkriterien durchgeführt.

Bei der bereits abgeschlossenen Dupilumab-Fremdstudie Cafe handelte es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallele Phase 3 Studie.

Die Baricitinib-Studie JAIN und die Dupilumab-Fremdstudie Cafe haben jeweils Patienten eingeschlossen, welche zuvor auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben (aufgrund eines unzureichenden Ansprechens oder einer Unverträglichkeit) oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen.

Bewertung des medizinischen Nutzens von Baricitinib ggü. einem patientenindividuell optimierten Therapieregime

Aussagen zum medizinischen Nutzen von Baricitinib werden auf Grundlage der Woche 24-Daten der JAIN Studie abgeleitet.

Tabelle 4-155 fasst die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammen.

Tabelle 4-155: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Baricitinib basierend auf der JAIN Studie

Studie	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Operationalisierung ^a	
JAIN	
Gesamtmortalität	0% vs. 0%
EASI-Ansprechen	
Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen	RR = 1,48 [0,90; 2,44]; 0,1253

Studie	
Endpunkt	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
Operationalisierung ^a	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
JAIN	
Anteil der Patienten mit EASI 90-Ansprechen	RR = 1,47 [0,60; 3,60]; 0,4038
SCORAD-Ansprechen	
Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen	RR = 2,48 [0,81; 7,58]; 0,1122
Anteil der Patienten mit SCORAD 90-Ansprechen	n.b.
Patientenberichtete Symptomatik ^b	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)	RR = 1,82 [1,31; 2,52]; 0,0004
Schlafstörungen	
Veränderung des ADSS (Item 2) von Baseline	Δ Differenz: -0,56 [-0,97; -0,14]; 0,009 Hedges' g: -0,491 [-0,872; -0,111]
Patientenberichtete Krankheitsschwere	
Veränderung des PGI-S-AD von Baseline	Δ Differenz: -0,47 [-0,75; -0,18]; 0,001 Hedges' g: -0,594 [-0,977; -0,210]
Juckreiz ^c	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)	RR = 2,85 [1,43; 5,68]; 0,0029
Hautschmerzen ^d	
Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$)	RR = 2,17 [1,15; 4,08]; 0,0166
Ängstliche und depressive Symptomatik ^e	
Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0	RR = 2,17 [1,01; 4,70]; 0,0485
Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0	RR = 1,97 [0,97; 4,01]; 0,0597
Gesundheitszustand	
Veränderung des EQ-5D VAS Scores von Baseline	Δ Differenz: 9,57 [3,37; 15,78]; 0,003 Hedges' g: 0,516 [0,169; 0,863]

Studie	
Endpunkt	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
Operationalisierung ^a	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
JAIN	
Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) ^f	RR = 1,03 [0,68; 1,57]; 0,8746
Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$)	RR = 1,38 [0,90; 2,13]; 0,1399
Krankheitsbezogene Lebensqualität	
Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI (0; 1) ^g	RR = 1,85 [1,01; 3,41]; 0,0474
Anteil der Patienten mit jeglichen UE:	
UE	RR = 1,49 [1,21; 1,83]; 0,0002
Im potenziellen Zusammenhang mit Prüfmedikation stehende UE	RR = 1,24 [0,76; 2,01]; 0,3822
Schwere UE	RR = 1,01 [0,30; 3,38]; 0,9860
Schwerwiegende UE	RR = 3,03 [0,63; 14,64]; 0,1672
Abbruch der Behandlung wegen UE	RR = 2,02 [0,19; 21,91]; 0,5626
Anteil der Patienten mit UE nach SOC und PT (jegliche Schwere) ^h:	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR = 1,66 [1,22; 2,28]; 0,0015
Nasopharyngitis	RR = 2,10 [1,16; 3,81]; 0,0147
Grippe	RR = 5,05 [1,14; 22,44]; 0,0331
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR = 1,84 [0,93; 3,62]; 0,0780
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	RR = 1,91 [0,90; 4,06]; 0,0931
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR = 2,43 [0,89; 6,61]; 0,0832
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RR = 1,39 [0,59; 3,30]; 0,4551
Anteil der Patienten mit UE nach AESI ⁱ (jegliche Schwere)	
Überempfindlichkeits-Reaktion	RR = 1,75 [0,88; 3,46]; 0,1104
Angioödem	RR = 2,70 [0,74; 9,84]; 0,1335
Anaphylaktische Reaktion	RR = 2,36 [0,95; 5,87]; 0,0651
ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; AESI: Adverse Event of Special Interest; Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechnet; NRS: Numeric Rating Scale; PCS: Physical Component Summary; PGI-S-AD: Patient	

Studie	
Endpunkt	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
Operationalisierung ^a	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
JAIN	
Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SAP: statistischer Analyseplan; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: System Organ Class; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala.	
a: Jeweils zu Woche 24 bzw. bis Woche 24.	
b: Für Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline.	
c: Für Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.	
d: Für Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.	
e: Für Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst bzw. Depression $\geq 8,0$ zu Baseline.	
f: ITT Population ohne Patienten aus Japan.	
g: Für Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline.	
h: UE nach SOC und PT bei jeweils $\geq 10\%$ der Patienten mit Ereignis (jegliche Schwere) in jeglichem Behandlungsarm (hinsichtlich schwerer und schwerwiegender UE nach SOC und PT lag der Anteil der Patienten jeweils $< 5\%$ in beiden Behandlungsarmen).	
i: UE nach AESI bei jeweils ≥ 2 Patienten mit Ereignis (jegliche Schwere) in jeglichem Behandlungsarm (AESI nach SMQ). Infektionen nach AESI entsprechen gemäß SAP den Infektionen und parasitären Erkrankungen und werden daher nicht erneut unter AESI aufgeführt.	
Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.	

Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf den Woche 24-Zeitpunkt und auf die ITT Population der JAIN Studie, falls nicht abweichend spezifiziert.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Der Schweregrad der atopischen Dermatitis wurde mittels EASI erfasst, einem validierten Index-Messinstrument, der einen Wertebereich von 0 bis 72 umfasst. Als Therapieerfolg wird derzeit eine mindestens 75%ige Reduktion der Anzeichen und Symptome (kurz: EASI 75-Ansprechen) gewertet. Im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm erreichte ein numerisch größerer Anteil der Patienten ein EASI 75-Ansprechen als im Placebo + TCS-Arm (31,52% vs. 20,43%; RR = 1,48; 95%-KI [0,90; 2,44]), der Behandlungsarm-Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($p = 0,1253$). Die Ereigniszeitanalysen für das EASI-Ansprechen und die MMRM-Analyse für die Veränderung des EASI über die Zeit bestätigten den Vorteil von Baricitinib 4 mg + TCS ggü. Placebo + TCS.

Der SCORAD ist ein weiteres validiertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis; er nimmt Werte zwischen 0 und 103 an. Im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm zeigte sich ein numerisch größerer Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen als

im Placebo + TCS-Arm (10,87% vs. 4,30%; RR = 2,48; 95%-KI [0,81; 7,58]); der Behandlungsarm-Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1122$).

Charakteristische Anzeichen und Symptome der atopischen Dermatitis sind Juckreiz, Schlafstörungen sowie blutende, nässende, rissige, schuppige und trockene Haut [62]. Die patientenberichtete Symptomatik wurde mittels POEM erhoben, einem validierten Messinstrument zur Selbstbeurteilung der Symptomatik basierend auf der Häufigkeit des Auftretens der zuvor aufgeführten Anzeichen und Symptome. Der Wertebereich reicht von 0 bis 28. In der POEM Population zeigte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein knapp zweifach höherer Anteil von Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (62,64% vs. 33,70%; RR = 1,82; 95%-KI [1,31; 2,52]), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant war ($p = 0,0004$). Der statistisch signifikante Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS in der POEM Population bestätigte sich in der ITT Population. Auch die Ergebnisse aus den Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen unterstützen die Schlussfolgerung aus der Hauptanalyse.

Schlafstörungen, welche eine Folge des intensiven Juckreizes sind [20], wurden anhand der ADSS untersucht. Bei der ADSS handelt es sich um ein validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Ausmaßes der Juckreiz-bedingten Beeinträchtigung der Schlafqualität. Item 2 der ADSS misst die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens. Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS wachten Patienten nachts statistisch signifikant seltener wegen Juckreiz auf als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = -0,56; 95%-KI [-0,97; -0,14]; $p = 0,009$).

Anhand des PGI-S-AD wurde die patientenberichtete Krankheitsschwere erhoben. Der Wertebereich des PGI-S-AD reicht von 1 bis 5. Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS nahm der mittlere PGI-S-AD ggü. Baseline statistisch signifikant stärker ab als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = -0,47; 95%-KI [-0,75; -0,18]; $p = 0,001$).

Der Juckreiz, welcher ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis ist [49], wurde anhand der Itch NRS erhoben. Diese ist ein validiertes Messinstrument zur Selbstbeurteilung des Juckreizes, wobei der Wertebereich 0 bis 10 umfasst. In der Itch NRS Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein ca. dreifach höherer Anteil von Patienten eine klinisch relevante Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (32,89% vs. 10,59%; RR = 2,85; 95%-KI [1,43; 5,68]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0029$). Der statistisch signifikante Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS in der Itch NRS Population bestätigte sich in der ITT Population. Auch die Ergebnisse aus den Ereigniszeitanalysen und MMRM-Analysen unterstützen die Schlussfolgerung aus der Hauptanalyse.

Hautschmerzen, die neben dem Juckreiz auch zur Krankheitslast beitragen können [63], wurden mittels Skin Pain NRS untersucht. Es handelt sich hierbei um ein validiertes Instrument zur Bewertung der Gesamtschwere des Hautschmerzes; sie nimmt Werte zwischen 0 und 10 an. In der Skin Pain NRS Population hatte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein über doppelt so hoher Anteil der Patienten eine klinisch relevante Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) als im Placebo + TCS-Arm (32,86% vs. 14,10%; RR = 2,17; 95%-KI [1,15; 4,08]), wobei der

Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0166$). Auch in der ITT Population wurde ein statistisch signifikanter Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS beobachtet. Dieser statistisch signifikante Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS wurde durch die Ergebnisse aus der Ereigniszeitanalyse und MMRM-Analyse unterstützt.

Patienten mit atopischer Dermatitis haben eine erhöhte Vulnerabilität für psychiatrische Erkrankungen [29; 64]. Die ängstliche und depressive Symptomatik wurde jeweils anhand der validierten HADS erfasst. Der Wertebereich der Subskalen für Angst und Depression umfasst jeweils 0 – 21. In der HADS Anxiety Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein über doppelt so hoher Anteil der Patienten einen HADS Subscore für Angst $< 8,0$ als im Placebo + TCS-Arm (50,00% vs. 19,44%; RR = 2,17; 95%-KI [1,01; 4,70]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0485$). Dieses Ergebnis bestätigte sich in der Auswertung in der ITT Population. Allerdings wies die Ereigniszeitanalyse auf keinen Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS hin. In der HADS Depression Population zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich des Erreichens eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$ (60,00% vs. 27,59%; RR = 1,97; 95%-KI [0,97; 4,01]), der jedoch nicht statistisch signifikant war ($p = 0,0597$).

Der Gesundheitszustand wurde anhand eines validierten, indikationsübergreifenden Patientenfragebogens erhoben, der EQ-5D VAS, deren Skala von 0 bis 100 reicht. Unter der Behandlung mit Baricitinib 4 mg + TCS zeigten Patienten einen statistisch signifikant größeren mittleren Anstieg im EQ-5D VAS Score als unter Placebo + TCS (Δ Differenz = 9,57; 95%-KI [3,37; 15,78]; $p = 0,003$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten SF-36 Patientenfragebogens erhoben. Ein numerisch größerer Anteil der Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm zeigte eine klinisch relevante Verbesserung der SF-36 MCS ($\geq 4,6$) als im Placebo + TCS-Arm (32,61% vs. 23,66%; RR = 1,38; 95%-KI [0,90; 2,13]); dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,1399$).

Die Lebensqualität ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bedingt durch die Krankheitslast teils erheblich beeinträchtigt [65; 66]. Die krankheitsbezogene Lebensqualität wurde unter Verwendung des DLQI erhoben. Das validierte DLQI Lebensqualitäts-Messinstrument für dermatologische Patienten misst das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die dermatologische Grunderkrankung und nimmt dabei Werte von 0 bis 30 an. Als optimales Therapieziel wird das Erreichen eines DLQI Total Score von 0 oder 1 (DLQI [0; 1]) angesehen. In der DLQI Population erreichte im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein ca. doppelt so hoher Anteil der Patienten einen DLQI 0 oder 1 als im Placebo + TCS-Arm (25,27% vs. 11,96%; RR = 1,85; 95%-KI [1,01; 3,41]), wobei der Behandlungsarm-Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0,0474$). Ein numerischer Vorteil für Baricitinib 4 mg + TCS zeigte sich auch in der ITT Population. Zudem wurden die Ergebnisse durch diejenigen aus der Ereigniszeitanalyse und MMRM-Analyse unterstützt.

Sicherheit

Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede für den Anteil der Patienten mit schweren UE (RR = 1,01; 95%-KI [0,30; 3,38]; p = 0,9860), mit SUE (RR = 3,03; 95%-KI [0,63; 14,64]; p = 0,1672) und mit Abbruch der Behandlung wegen UE (RR = 2,02; 95%-KI [0,19; 21,91]; p = 0,5626).

Bis Woche 24 zeigte sich im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm ein statistisch signifikant höherer Anteil von Patienten mit jeglichen UE (jegliche Schwere) als im Placebo + TCS-Arm (RR = 1,49; 95%-KI [1,21; 1,83]; p = 0,0002). Nachdem in der Gruppe jeglicher UE auch Ereignisse leichter Ausprägung und klinische bzw. Laborparameter enthalten sind, lässt sich basierend auf dieser Gruppe keine Aussagen zum medizinischen Nutzen vornehmen.

Insgesamt brachen drei Patienten die Behandlung mit Prüfmedikation bis Woche 24 wegen eines unerwünschten Ereignisses ab: zwei Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm (aufgrund eines Ekzema herpeticum bzw. Hautinfektion, jeweils nach PT) und ein Patient im Placebo + TCS-Arm (aufgrund einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Blut nach PT).

Die häufigsten UE nach SOC in beiden Behandlungsarmen waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen. Von diesen UE zeigte sich nur für den Anteil der Patienten mit Infektionen und parasitären Erkrankungen (jeglicher Schweregrad) ein statistisch signifikanter Behandlungsarm-Unterschied zuungunsten von Baricitinib 4 mg + TCS (RR = 1,66; 95%-KI [1,22; 2,28]; p = 0,0015). Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mittelschwer. Der Nachteil für Baricitinib 4 mg + TCS hinsichtlich des Auftretens von Infektionen und parasitären Erkrankungen nach SOC spiegelt sich auf Ebene der PT wider durch einen jeweils statistisch signifikanten größeren Anteil der Patienten im Baricitinib 4 mg + TCS-Arm mit Nasopharyngitis (RR = 2,10; 95%-KI [1,16; 3,81]; p = 0,0147) und Grippe (RR = 5,05; 95%-KI [1,14; 22,44]; p = 0,0331), jeweils im Vergleich zum Placebo + TCS-Arm. Auch hier waren die jeweiligen Ereignisse vorherrschend leichter oder mittelschwerer Ausprägung.

Generell haben Patienten mit atopischer Dermatitis ein erhöhtes Risiko für bakterielle und virale Infektionen der Haut, die sowohl kutan als auch subkutan auftreten können [67]. Wie andere immunmodulatorische Arzneimittel auch könnte Baricitinib das Risiko für die Entstehung von Infektionen begünstigen, da es den JAK1/JAK2 Signalweg inhibiert, der in zahlreichen immunologischen Prozessen eine Rolle spielt.

Für keines der untersuchten AESI traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Für folgende AESI ließen sich weder im Baricitinib 4 mg + TCS- noch im Placebo + TCS-Arm Ereignisse bis Woche 24 beobachten: schwere kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende hepatische Ereignisse, schwere und schwerwiegende Angioödeme, schwere und schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen, gastrointestinale Perforationen, tiefe Venenthrombosen, pulmonale Embolien oder andere periphere venöse Thrombosen (inklusive arterieller thromboembolischer Ereignisse) sowie Malignitäten. Es gab

einen Behandlungsabbruch aufgrund eines hepatischen Ereignisses im Placebo + TCS-Arm (siehe auch unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten).

Zusammenfassung des medizinischen Nutzens

In der Gesamtschau zeigt sich unter Baricitinib eine große Verbesserung der charakteristischen Anzeichen und Symptome der atopischen Dermatitis, allen voran des Juckreizes und der Hautschmerzen, und damit einhergehend eine positive Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von Baricitinib entspricht dem erwarteten Profil eines JAK-Inhibitors und stellt den medizinischen Nutzen nicht in Frage.

Die aus der JAIN Studie gezogenen Schlussfolgerungen zeigen sich konsistent über die anderen Zulassungsstudien für Baricitinib, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit TCS an einem breiten Patientenkollektiv untersucht wurde.

Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Baricitinib ggü. Dupilumab

Direkt vergleichende RCT für Baricitinib mit der ZVT Dupilumab liegen nicht vor. Für den indirekten Vergleich wurde eine zur Baricitinib-Studie JAIN ähnlich konzipierte Dupilumab-Fremdstudie, die sogenannte Cafe Studie, herangezogen. Der indirekte Vergleich ist mit einigen Limitationen behaftet, und es fließen insgesamt nur wenig geeignete Endpunkte in die Analyse ein. Der indirekte Vergleich der Ergebnisse aus der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe ist auf den Woche 16-Zeitpunkt der jeweiligen Studien beschränkt. Dies entspricht nicht den Anforderungen des G-BA an eine Mindeststudiendauer von einem halben Jahr. Auch wenn aus diesen Gründen eine formale Ableitung des Zusatznutzens basierend auf dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht möglich ist, so erlaubt er zumindest eine orientierende Einschätzung für die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in der empfohlenen Tagesdosis von 4 mg im Verhältnis zu Dupilumab vorzunehmen.

Der indirekte Vergleich wurde für den Woche 16-Zeitpunkt durchgeführt, bedingt durch die eingeschränkte Dauer der doppelblinden Behandlungsphase der Cafe Studie von insgesamt nur 16 Wochen.

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich zwischen Baricitinib und Dupilumab basierend auf der JAIN Studie vs. Cafe Studie

Operationalisierung ^a	Bari 4 mg + TCS vs. Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue ^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen	RR = 0,90 [0,50; 1,62]; 0,734
Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)	RR = 1,03 [0,72; 1,47]; 0,876
Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch bzw. Peak Pruritus NRS Scores ($\geq 4,0$) ^b	RR = 1,28 [0,61; 2,7]; 0,516

Operationalisierung^a	Bari 4 mg + TCS vs. Dupilumab 300 mg Q2W + BKGRD±Rescue^a Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
<p>Bari: Baricitinib; BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numeric Rating Scale; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; Q2W: einmal alle zwei Wochen; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Auswertungen basierend auf Woche 16-Daten.</p> <p>b: Bei Patienten, welche einen Itch bzw. Peak Pruritus NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline aufweisen.</p> <p>Indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo + TCS bzw. Placebo + BKGRD ±Rescue.</p> <p>Die deskriptive Gegenüberstellung der Ergebnisse aus der JAIN Studie und der Cafe Studie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Rate jeglicher unerwünschter Ereignisse ist nicht in der Tabelle dargestellt.</p>	

Für keine der im adjustierten indirekten Vergleich untersuchten Endpunkte ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede in der relativen Effektivität von Baricitinib vs. Dupilumab (EASI 75-Ansprechen: RR = 0,90; 95%-KI [0,50; 1,62]; p = 0,734; Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$): RR = 1,03; 95%-KI [0,72; 1,47]; p = 0,876; Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$): RR = 1,28; 95%-KI [0,61; 2,70]; p = 0,516). Die deskriptive Gegenüberstellung der Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse zeigte ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Intervention und zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Im Rahmen des regulatorischen Zulassungsprozesses wurden darüber hinaus indirekte Vergleiche weiterer Baricitinib-Studien und Dupilumab-Fremdstudien durchgeführt. Diese schlossen z.B. die Baricitinib-Monotherapiestudien JAH1 und JAH2 und Dupilumab-Monotherapiestudien SOLO1 und SOLO2 [68] ein. Auch hier ergab der adjustierte indirekte Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Baricitinib 4 mg und Dupilumab hinsichtlich der beiden untersuchten Wirksamkeitsendpunkte [41].

Abschließend lässt sich keine formale Zusatznutzenableitung von Baricitinib ggü. Dupilumab aufgrund des Fehlens direkter Vergleiche und stark limitierter Evidenz aus indirekten Vergleichen vornehmen. Der Zusatznutzen von Baricitinib ggü. Dupilumab gilt damit als nicht belegt.

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 4-157: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist (Teilpopulation b) ^a .	Zusatznutzen nicht belegt.
a: Patienten der Teilpopulation b werden als repräsentativ für das gesamte Anwendungsgebiet angesehen.	

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.

Direkt vergleichende RCT für Baricitinib mit der ZVT Dupilumab liegen nicht vor. Für den indirekten Vergleich wurde eine zur Baricitinib-Studie JAIN ähnlich konzipierte Dupilumab-Fremdstudie, die sogenannte Cafe Studie, herangezogen. Der indirekte Vergleich ist mit einigen Limitationen behaftet, und es fließen insgesamt nur wenig geeignete Endpunkte in die Analyse ein. Der indirekte Vergleich der Ergebnisse aus der Baricitinib-Studie JAIN und der Dupilumab-Fremdstudie Cafe ist auf den Woche 16-Zeitpunkt der jeweiligen Studien beschränkt. Dies entspricht nicht den Anforderungen des G-BA an eine Mindeststudiendauer von einem halben Jahr. Auch wenn aus diesen Gründen eine formale Ableitung des Zusatznutzens basierend auf dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht möglich ist, so erlaubt er zumindest eine orientierende Einschätzung für die Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib in der empfohlenen Tagesdosis von 4 mg im Verhältnis zu Dupilumab vorzunehmen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

- Patientenpopulation
- Intervention

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

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

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

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

- 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. Lilly Deutschland GmbH 2020. Fachinformation - Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2020). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 09. November 2020].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Beratungsanforderungen 2017-B-142 und 2018-B-217; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-169; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVG-RL): Balneophototherapie bei atopischem Ekzem. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4217/2020-03-20_MVV-RL_Balneophototherapie_BAnz.pdf [Zugriff am 24. August 2020].
5. Straeter Rechtsanwälte 2020. Gutachten zum Inhalt des Anwendungsgebietes „atopische Dermatitis“ des Arzneimittels Olumiant®.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2017-B-142; Baricitinib zur Behandlung der atopischen Dermatitis.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/39->

- 261-3314/2018-05-17 AM-RL-XII Dupilumab D-328 BAnz.pdf [Zugriff am 10. Juli 2020].
8. Werfel, T., Heratizadeh, A., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Fölster-Holst, R., Kahle, J., Kapp, A., Nemat, K., Ott, H., Peters, E., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D., Traidl-Hoffmann, C., Werner, R., Wollenberg, A. & Worm, M. 2020. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k [ICD 10: L20.8, L20.9, L28.0] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf [Zugriff am 23. September 2020].
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert am 16. Juli 2020, in Kraft getreten am 13. Oktober 2020.
 10. Simpson, E., Bissonnette, R., Eichenfield, L. F., Guttman-Yassky, E., King, B., Silverberg, J. I., Beck, L. A., Bieber, T., Reich, K., Kabashima, K., Seyger, M., Siegfried, E., Stingl, G., Feldman, S. R., Menter, A., van de Kerkhof, P., Yosipovitch, G., Paul, C., Martel, P., Dubost-Brama, A., Armstrong, J., Chavda, R., Frey, S., Joubert, Y., Milutinovic, M., Parneix, A., Teixeira, H. D., Lin, C. Y., Sun, L., Klekotka, P., Nickoloff, B., Dutronc, Y., Mallbris, L., Janes, J. M., DeLozier, A. M., Nunes, F. P. & Paller, A. S. 2020. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
 11. Eli Lilly and Company 2019. Protocol I4V-MC-JAIN(e): A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine.
 12. Eli Lilly and Company 2020. I4V-MC-JAIN CSR Appendix Statistical Methods: Documentation of Statistical Methods.
 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf [Zugriff am 09.11.2020].
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf [Zugriff am 15. August 2019].
 15. Hanifin, J. M., Thurston, M., Omoto, M., Cherill, R., Tofte, S. J. & Graeber, M. 2001. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*, 10, 11-8.
 16. Oranje, A. P., Glazenburg, E. J., Wolkerstorfer, A. & de Waard-van der Spek, F. B. 2007. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD

- index, objective SCORAD and the three-item severity score. *The British journal of dermatology*, 157, 645-8.
17. Oranje, A. P., Stalder, J. F., Taieb, A., Tasset, C. & de Longueville, M. 1997. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatric allergy and immunology* 8, 28-34.
 18. Charman, C. R., Venn, A. J. & Williams, H. C. 2004. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Archives of dermatology*, 140, 1513-9.
 19. Schram, M. E., Spuls, P. I., Leeftang, M. M., Lindeboom, R., Bos, J. D. & Schmitt, J. 2012. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*, 67, 99-106.
 20. Jeon, C., Yan, D., Nakamura, M., Sekhon, S., Bhutani, T., Berger, T. & Liao, W. 2017. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology and therapy*, 7, 349-64.
 21. Eli Lilly and Company 2019. Patient-Reported Outcomes Evidence Dossier to Support the Use of an Atopic Dermatitis Sleep Scale (ADSS) in Atopic Dermatitis.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 – Galcanezumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3957/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_BAnz.pdf [Zugriff am 25. August 2020].
 23. Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., Folster-Holst, R., Gieler, U., Heratizadeh, A., Kahle, J., Kapp, A., Nast, A., Nemat, K., Ott, H., Przybilla, B., Roecken, M., Schlaeger, M., Schmid-Grendelmeier, P., Schmitt, J., Schwennesen, T., Staab, D. & Worm, M. 2016. Leitlinie Neurodermitis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14, e1-75.
 24. Kimball, A. B., Luger, T., Gottlieb, A., Puig, L., Kaufmann, R., Nikai, E., Zhu, B., Edson-Heredia, E., Carlier, H., Lin, C. Y., Goldblum, O. & Yosipovitch, G. 2016. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75, 1156-61.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf [Zugriff am 25. August 2020].
 26. Chalmers, J. R., Simpson, E., Apfelbacher, C. J., Thomas, K. S., von Kobyletzki, L., Schmitt, J., Singh, J. A., Svensson, A., Williams, H. C., Abuabara, K., Aoki, V., Ardeleanu, M., Awici-Rasmussen, M., Barbarot, S., Berents, T. L., Block, J., Bragg, A., Burton, T., Bjerring Clemmensen, K. K., Creswell-Melville, A., Dinesen, M., Drucker, A., Eckert, L., Flohr, C., Garg, M., Gerbens, L. A., Graff, A. L., Hanifin, J., Heinel, D., Humphreys, R., Ishii, H. A., Kataoka, Y., Leshem, Y. A., Marquort, B., Massuel, M. A., Merhand, S., Mizutani, H., Murota, H., Murrell, D. F., Nakahara, T., Nasr, I., Nogral, K., Ohya, Y., Osterloh, I., Pander, J., Prinsen, C., Purkins, L., Ridd, M., Sach, T., Schuttelaar, M. L., Shindo, S., Smirnova, J., Sulzer, A., Synnove Gjerde, E.,

- Takaoka, R., Vestby Talmo, H., Tauber, M., Torchet, F., Volke, A., Wahlgren, C. F., Weidinger, S., Weisshaar, E., Wollenberg, A., Yamaga, K., Zhao, C. Y. & Spuls, P. I. 2016. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *The British journal of dermatology*, 175, 69-79.
27. Eli Lilly and Company 2019. Patient-Reported Outcomes Evidence Dossier to Support the Use of a Skin Pain Numeric Rating Scale in Atopic Dermatitis.
28. Newton, L., DeLozier, A. M., Griffiths, P. C., Hill, J. N., Hudgens, S., Symonds, T., Gable, J. C., Paik, J., Wyrwich, K. W., Eichenfield, L. F., Abetz-Webb, L. & Silverberg, J. I. J. J. o. P.-R. O. 2019. Exploring content and psychometric validity of newly developed assessment tools for itch and skin pain in atopic dermatitis. 3, 42.
29. Schmitt, J., Romanos, M., Pfennig, A., Leopold, K. & Meurer, M. 2009. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *The British journal of dermatology*, 161, 878-83.
30. Snaith, R. P. 2003. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and quality of life outcomes*, 1, 29.
31. Snaith, R. P. & Zigmond, A. S. 1986. The hospital anxiety and depression scale. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 292, 344.
32. Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T. & Neckelmann, D. 2002. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 52, 69-77.
33. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-70.
34. Maruish, M. E. 2011. *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey*, Quality Metric Incorporated.
35. Basra, M. K., Fenech, R., Gatt, R. M., Salek, M. S. & Finlay, A. Y. 2008. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *The British journal of dermatology*, 159, 997-1035.
36. Finlay, A. Y. & Khan, G. K. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*, 19, 210-6.
37. Hongbo, Y., Thomas, C. L., Harrison, M. A., Salek, M. S. & Finlay, A. Y. 2005. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *The Journal of investigative dermatology*, 125, 659-64.
38. Eli Lilly and Company 2020. Interim Clinical Study Report: A Phase 3, Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine.
39. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dupilumab (Dupixent®) Modul 4 A - Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf [Zugriff am 10. Juli 2020].
40. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. Single Technology Appraisal: Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048]. Committee Papers. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534/documents/committee-papers> [Zugriff am 24. August 2020].

41. Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company 2019. 2.5. Clinical Overview Addendum - Indirect Comparison of Baricitinib and Dupilumab.
42. Woodward, M. 2014. *Epidemiology: Study Design and Data Analysis (3rd Edition)*, CRC Press.
43. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E. & Walter, S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 683-91.
44. clinicaltrials.gov Registereintrag 2020. A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (BREEZE-AD4). *NCT03428100*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428100>.
45. EU-CTR Registereintrag 2018. A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine. 2017-004574-34. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004574-34/GB>.
46. ICTRP Registereintrag 2019. A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine (I4V-MC-JAIN). *JPRN-JapicCTI-183961*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183961>.
47. ICTRP Registereintrag 2019. A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine A or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine A Because it is Not Medically Advisable. *EUCTR2017-004574-34-NL*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004574-34-NL>.
48. ICTRP Registereintrag 2020. A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable BREEZE-AD4. *NCT03428100*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428100>.
49. Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., Berger, T. G., Bergman, J. N., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordoro, K. M., Davis, D. M., Krol, A., Margolis, D. J., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverman, R. A., Williams, H. C., Elmets, C. A., Block, J., Harrod, C. G., Smith Begolka, W. & Sidbury, R. 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 338-51.
50. Mylan Germany GmbH 2020. Fachinformation - Ciclosporin dura Weichkapseln. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 25. August 2020].
51. Heratizadeh, A., Haufe, E., Stölzl, D., Abraham, S., Heinrich, L., Kleinheinz, A., Wollenberg, A., Weisshaar, E., Augustin, M., Wiemers, F., Zink, A., von Kiedrowski, R., Hilgers, M., Worm, M., Pawlak, M., Sticherling, M., Fell, I., Handrick, C., Schäkel, K., Staubach-Renz, P., Asmussen, A., Schwarz, B., Bell, M., Effendy, I., Bieber, T., Homey, B., Gerlach, B., Tchitcherina, E., Stahl, M., Schwichtenberg, U., Rossbacher,

- J., Buck, P., Mempel, M., Beissert, S., Biedermann, T., Weidinger, S., Schmitt, J. & Werfel, T. 2020. Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34, 1263-72.
52. Langenbruch, A., Radtke, M., Franzke, N., Ring, J., Foelster-Holst, R. & Augustin, M. 2014. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 28, 719-26.
53. de Bruin-Weller, M., Thaçi, D., Smith, C. H., Reich, K., Cork, M. J., Radin, A., Zhang, Q., Akinlade, B., Gadkari, A., Eckert, L. & et al. 2018. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British journal of dermatology*, 178, 1083-101.
54. clinicaltrials.gov Registereintrag 2020. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Participants With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable. *NCT02755649*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755649?term=02755649&draw=2&rank=1>.
55. EU-CTR Registereintrag 2015. A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable. *2015-002653-35*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002653-35/DE>.
56. ICTRP Registereintrag 2017. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable. *NCT02755649*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755649>.
57. ICTRP Registereintrag 2017. A study to assess the efficacy and safety of Dupilumab in patients with severe atopic dermatitis (AD) that are not controlled with oral cyclosporine A (CSA) or for those who cannot take oral CSA because it is not medically advisable. *EUCTR2015-002653-35-DE*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-DE>.
58. Schmid-Ott, G., Burchard, R., Niederauer, H. H., Lamprecht, F. & Kunsebeck, H. W. 2003. [Stigmatization and quality of life of patients with psoriasis and atopic dermatitis]. *Der Hautarzt*, 54, 852-7.
59. Wittkowski, A., Richards, H. L., Griffiths, C. E. & Main, C. J. 2004. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. *Journal of psychosomatic research*, 57, 195-200.
60. Weidinger, S. & Novak, N. 2016. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, 387, 1109-22.
61. Hajar, T., Gontijo, J. R. V. & Hanifin, J. M. 2018. New and developing therapies for atopic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 93, 104-7.
62. Bieber, T. 2010. Atopic dermatitis. *Annals of dermatology*, 22, 125-37.
63. Vakharia, P. P., Chopra, R., Sacotte, R., Patel, K. R., Singam, V., Patel, N., Immaneni, S., White, T., Kantor, R., Hsu, D. Y. & Silverberg, J. I. 2017. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 119, 548-52.e3.

64. Dalgard, F. J., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., Lien, L., Poot, F., Jemec, G. B. E., Misery, L., Szabo, C., Linder, D., Sampogna, F., Evers, A. W. M., Halvorsen, J. A., Balieva, F., Szepietowski, J., Romanov, D., Marron, S. E., Altunay, I. K., Finlay, A. Y., Salek, S. S. & Kupfer, J. 2015. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *The Journal of investigative dermatology*, 135, 984-91.
65. Maksimovic, N., Jankovic, S., Marinkovic, J., Sekulovic, L. K., Zivkovic, Z. & Spiric, V. T. 2012. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *The Journal of dermatology*, 39, 42-7.
66. Misery, L., Finlay, A. Y., Martin, N., Boussetta, S., Nguyen, C., Myon, E. & Taieb, C. 2007. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 215, 123-9.
67. Langan, S. M., Abuabara, K., Henrickson, S. E., Hoffstad, O. & Margolis, D. J. 2017. Increased Risk of Cutaneous and Systemic Infections in Atopic Dermatitis-A Cohort Study. *The Journal of investigative dermatology*, 137, 1375-7.
68. Thaçi, D., E, L. S., Deleuran, M., Kataoka, Y., Chen, Z., Gadkari, A., Eckert, L., Akinlade, B., Graham, N. M. H., Pirozzi, G. & Ardeleanu, M. 2019. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *Journal of dermatological science*, 94, 266-75.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'atopic dermatitis'/exp	44292
2	'atopic dermatitis':ti,ab,kw	33856
3	'atopic eczema':ti,ab,kw	4479
4	'allergic eczema':ti,ab,kw	170
5	'infantile eczema':ti,ab,kw	298
6	neurodermatitis:ti,ab,kw	1114
7	'prurigo besnier':ti,ab,kw	18
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	50307
9	baricitinib:ti,ab,kw	713
10	olumiant:ti,ab,kw	13
11	'INCB 028050':ti,ab,kw OR 'INCB 28050':ti,ab,kw OR INCB028050:ti,ab,kw OR INCB 28050:ti,ab,kw	21
12	'LY 3009104':ti,ab,kw OR LY3009104:ti,ab,kw	22
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	723
#14	#8 AND #13	39

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Dermatitis, Atopic/	19960
2	"atopic dermatitis".mp.	21099
3	"atopic eczema".mp.	2844
4	"allergic eczema".mp.	124
5	"infantile eczema".mp.	236
6	neurodermatitis.mp.	1725

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

7	"prurigo besnier".mp.	27
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	30149
9	baricitinib.mp.	366
10	olumiant.mp.	14
11	("INCB 028050" OR "INCB 28050" OR INCB028050 OR INCB28050).mp.	6
12	("LY 3009104" OR LY3009104).mp.	5
13	9 or 10 or 11 or 12	368
#14	8 and 13	30

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1766
2	"atopic dermatitis":ti,ab,kw	3989
3	"atopic eczema":ti,ab,kw	574
4	"allergic eczema":ti,ab,kw	10
5	"infantile eczema":ti,ab,kw	36
6	neurodermatitis:ti,ab,kw	128
7	"prurigo besnier":ti,ab,kw	2
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4608
9	baricitinib:ti,ab,kw	354
10	olumiant:ti,ab,kw	20
11	"INCB 028050":ti,ab,kw OR "INCB 28050":ti,ab,kw OR INCB028050:ti,ab,kw OR INCB28050:ti,ab,kw	18
12	"LY 3009104":ti,ab,kw OR LY3009104:ti,ab,kw	68
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	363
14	#8 AND #13	23
	All results	23
	Cochrane Reviews	0
	Cochrane Protocols	0
	Trials	23

Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Baricitinib-Studien

Die Suche nach RCT mit Baricitinib wurde bereits durch die in Anhang 4-A1 dargestellte Suche dokumentiert.

Suche nach Dupilumab-Fremdstudien

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'atopic dermatitis'/exp	44292
2	'atopic dermatitis':ti,ab,kw	33856
3	'atopic eczema':ti,ab,kw	4479
4	'allergic eczema':ti,ab,kw	170
5	'infantile eczema':ti,ab,kw	298
6	neurodermatitis:ti,ab,kw	1114
7	'prurigo besnier':ti,ab,kw	18
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	50307
9	dupilumab:ti,ab,kw	1212
10	Dupixent:ti,ab,kw	34
11	(REGN668 or REGN-668 or "REGN 668"):ti,ab,kw	14
12	(SAR231893 or SAR-231893 or "SAR 231893"):ti,ab,kw	11
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1221
14	random*:ab,ti or placebo*:de,ab,ti or ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	1820279
15	#8 and #13 and #14	256

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

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions [®]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Dermatitis, Atopic/	19960
2	"atopic dermatitis".mp.	21099
3	"atopic eczema".mp.	2844
4	"allergic eczema".mp.	124
5	"infantile eczema".mp.	236
6	neurodermatitis.mp.	1725
7	"prurigo besnier".mp.	27
8	or/1-7	30149
9	(dupilumab or Dupixent).mp.	802
10	(REGN668 or REGN-668 or "REGN 668").mp.	6
11	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	3
12	or/9-11	803
13	randomi*ed controlled trial.pt.	511188
14	randomi*ed.mp.	890651
15	placebo.mp	217099
16	or/13-15	949960
17	8 and 12 and 16	85

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17.08.2020	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1766
2	"atopic dermatitis":ti,ab,kw	3989
3	"atopic eczema":ti,ab,kw	574
4	"allergic eczema":ti,ab,kw	10
5	"infantile eczema":ti,ab,kw	36
6	neurodermatitis:ti,ab,kw	128
7	"prurigo besnier":ti,ab,kw	2
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4608

9	dupilumab:ti,ab,kw	357
10	Dupixent:ti,ab,kw	10
11	REGN668:ti,ab,kw OR REGN-668:ti,ab,kw OR "REGN 668":ti,ab,kw	43
12	SAR231893:ti,ab,kw OR SAR-231893:ti,ab,kw OR "SAR 231893":ti,ab,kw	46
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	370
14	#8 AND #13	227
	All results	227
	Cochrane Reviews	1
	Cochrane Protocols	
	Trials	226
	Editorials	
	Special collections	
	Clinical Answers	
	Other Reviews	

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.08.2020
Suchstrategie	Intervention: Baricitinib OR LY3009104 OR INCB028050 OR INCB28050 OR "INCB 028050" OR "INCB 28050" OR Olumiant Condition: Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	72

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.08.2020
Suchstrategie	Baricitinib OR LY3009104 OR INCB028050 OR INCB28050 OR "INCB 028050" OR "INCB 28050" OR Olumiant
Treffer	41

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.08.2020
Suchstrategie	Baricitinib OR LY3009104 OR INCB028050 OR INCB28050 OR "INCB 028050" OR "INCB 28050" OR Olumiant
Treffer	312 records for 148 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Baricitinib-Studien

Die Suche nach Studien mit Baricitinib wurde bereits durch die in Anhang 4-B1 dargestellte Suche dokumentiert.

Suche nach Dupilumab-Fremdstudien

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.08.2020
Suchstrategie	Other Terms: Dupilumab OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668 OR "REGN 668" OR SAR231893 OR SAR-231893 OR "SAR 231893" Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	94

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.08.2020
Suchstrategie	Dupilumab OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668 OR "REGN 668" OR SAR231893 OR SAR-231893 OR "SAR 231893"
Treffer	51

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	19.08.2020
Suchstrategie	Dupilumab OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668 OR "REGN 668" OR SAR231893 OR SAR-231893 OR "SAR 231893"
Treffer	342 records for 147 trials

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Baricitinib-Studien

Die Suche nach Studien mit Baricitinib wurde bereits durch die in Anhang 4-C1 dargestellte Suche dokumentiert.

Suche nach Dupilumab-Fremdstudien

Nummer	Volltext	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
1	Blauvelt, A., de Bruin-Weller, M., Gooderham, M., Cather, J. C., Weisman, J., Pariser, D., Simpson, E. L., Papp, K. A., Hong, H. C., Rubel, D. & et al. 2017. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (london, england), 389, 2287-303	A1
2	Lake, E. 2019. JAAD Game Changers: dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). Journal of the American Academy of Dermatology, 80, 882.	A3
3	Merola, J. F., Sidbury, R., Wollenberg, A., Chen, Z., Zhang, A., Shumel, B. & Rossi, A. B. 2020. Dupilumab prevents flares in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a 52-week randomized controlled phase 3 trial. Journal of the American Academy of Dermatology.	A1
4	Simpson, E., Worm, M., Soong, W., Blauvelt, A., Eckert, L. & Wu, R. 2015. Dupilumab improves patient-reported outcomes (PROs) in a	A3

Nummer	Volltext	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
	phase 2 study in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Journal of allergy and clinical immunology, 135, AB167.	
5	Simpson, E. L., Bieber, T., Eckert, L., Wu, R., Ardeleanu, M., Graham, N. M., Pirozzi, G. & Mastey, V. 2016. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. Journal of the American Academy of Dermatology, 74, 491-8.	A3
6	Thomson, J., Wernham, A. G. H. & Williams, H. C. 2018. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. British journal of dermatology, 178, 897-902.	A1

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	NCT03921554	JAK Inhibitor Treatment in AGS	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921554	A1
2	NCT00902486	INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) With Inadequate Response to Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902486	A1
3	NCT02759731	Study of Baricitinib, a JAK1/2 Inhibitor, in Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759731	A1
4	NCT03026504	Baricitinib in Relapsing Giant Cell Arteritis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026504	A1
5	NCT01247350	A Study of LY3009104(Baricitinib) for Healthy Subjects	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247350	A1
6	NCT01469013	Oral Baricitinib (LY3009104) Treatment in Japanese Participants With Active Rheumatoid Arthritis on	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469013	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Background Methotrexate Therapy			
7	NCT01299285	Disposition of 14C-LY3009104 Following Oral Administration in Healthy Human Subjects	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01299285	A1
8	NCT01721057	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Participants	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721057	A1
9	NCT01711359	A Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711359	A1
10	NCT01710358	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710358	A1
11	NCT01968057	A Study of Baricitinib and Ciclosporin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968057	A1
12	NCT01960140	A Study of Baricitinib and Simvastatin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01960140	A1
13	NCT01925144	A Study of Baricitinib and Omeprazole in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925144	A1
14	NCT01924299	A Study of Baricitinib When Administered With Ketoconazole or Fluconazole in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924299	A1
15	NCT01937026	A Study of Baricitinib and Probenecid in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937026	A1
16	NCT01910311	A Study of Baricitinib and Rifampicin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910311	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
17	NCT01896726	A Study of Baricitinib and Birth Control Pills in Healthy Females	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896726	A1
18	NCT01885078	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885078	A1
19	NCT01870388	A Pharmacokinetic Study of Baricitinib in Participants With Liver Disease	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870388	A1
20	NCT01859078	A Drug Interaction (DDI) Study of Baricitinib (LY3009104) and Digoxin in Healthy Participants	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859078	A1
21	NCT01721044	A Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Study	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721044	A1
22	NCT02265705	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265705	A1
23	NCT02263911	A Study of Baricitinib in Healthy Japanese Participants	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263911	A1
24	NCT02340104	A Study to Measure Baricitinib (LY3009104) Absorption in Healthy Participants	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340104	A1
25	NCT02758613	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Healthy Chinese Participants	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758613	A1
26	NCT02708095	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708095	A1
27	NCT02576938	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576938	A3, A6

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
28	NCT03212638	A Study of Baricitinib in Healthy Participants	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212638	A1
29	NCT03773978	A Study of Baricitinib in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773978	A1
30	NCT04088409	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Active JIA-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088409	A1
31	NCT03773965	A Study of Baricitinib in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773965	A1
32	NCT03742973	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Primary Biliary Cholangitis Who do Not Respond or Cannot Take UDCA	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742973	A1
33	NCT04088396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With sJIA	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088396	A1
34	NCT01185353	A Study in Participants With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185353	A1
35	NCT01490632	A Phase 2b Study of Baricitinib in Participants With Moderate to Severe Psoriasis	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490632	A1
36	NCT01398475	A Relative Bioavailability and Food Effect Study of New Formulations	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398475	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
37	NCT01683409	A Study to Test Safety and Efficacy of Baricitinib in Participants With Diabetic Kidney Disease	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683409	A1
38	NCT01536951	A Study of LY3009104 in Healthy Participants	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536951	A1
39	NCT03334422	Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334422	A3, A6
40	NCT03334396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334396	A3, A6
41	NCT03733301	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Combination With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733301	A3, A6
42	NCT03616912	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616912	A1
43	NCT03616964	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616964	A1
44	NCT03570749	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570749	A1
45	NCT03559270	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559270	A5

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
46	NCT03435081	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435081	A2, A3
47	NCT03428100	A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428100	Eingeschlossen
48	NCT03334435	A Study of Long-term Baricitinib (LY3009104) Therapy in Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334435	A3
49	NCT03952559	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952559	A1
50	NCT03915964	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03915964	A1
51	NCT03899259	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899259	A1
52	NCT03843125	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843125	A1
53	NCT04086745	A Study of Baricitinib in Participants With Rheumatoid Arthritis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04086745	A1
54	NCT04131738	Baricitinib for the Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease After Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131738	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
55	NCT03945760	Efficacy of Baricitinib In Treatment of Delayed-Type Hypersensitivity Versus Irritant Skin Reactions in Healthy Adult Male Subjects	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945760	A1
56	NCT03701789	Effect of Baricitinib Treatment on Peripheral Bone in RA	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701789	A1
57	NCT04027101	BAriCitinib Healing Effect in earLy pOlymyalgia Rheumatica	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027101	A1
58	NCT04084223	JAKPOT (JAK Inhibitors and Predictors of Outcome in rheumaToid Arthritis)	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04084223	A1
59	NCT03755466	Examination of Efficacy and Safety of Baricitinib in RA Patients	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755466	A1
60	Nct04393051	Baricitinib Compared to Standard Therapy in Patients With COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393051	A1
61	Nct04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321993	A1
62	Nct04373044	Antiviral Therapy and Baricitinib for the Treatment of Patients With Moderate or Severe COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373044	A1
63	Nct04358614	Baricitinib Therapy in COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358614	A1
64	Nct04346147	Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04346147	A1

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
65	Nct04208464	A Phase IIa Trial of the Oral JAK ½ Inhibitor, Baricitinib, in the Treatment of Adult IIM	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208464	A1
66	Nct04320277	Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320277	A1
67	Nct04378621	Effect of Antiinflammatory Treatment Versus Hand Training on Neuropsychiatric Comorbidity in RA-patients	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04378621	A1
68	Nct04390464	mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICu Patients Admitted With Covid-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04390464	A1
69	Nct04340232	Safety and Efficacy of Baricitinib for COVID-19	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340232	A1
70	Nct04280705	Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280705	A1
71	Nct04421027	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04421027	A1
72	Nct04399798	Baricitinib for coRona Virus pnEumonia (COVID-19): a THERapeutic Trial	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04399798	A1
EU-CTR					
1	2017-004495-60	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 1 Year to Less than 18 Years Old with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA)	n. A.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004495-60	A1
2	2015-003424-31	Treatment of Conditions Expected to Benefit from JAK ½ Inhibition: CANDLE, CANDLE-Related Conditions,	n. A.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?que	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		SAVI, and Severe Juvenile Dermatomyositis		ry=eudract_number:2015-003424-31	
3	2010-022504-42	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on background Methotrexate Therapy	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022504-42	A1
4	2012-002323-15	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002323-15	A1
5	2012-003686-17	A Phase 3, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003686-17	A1
6	2012-002324-32	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had Limited or No Treatment with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	A1
7	2012-002339-27	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002339-27	A1
8	2012-002322-73	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Controlled, Phase 3 Study Evaluating the	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy.		search/search?query=eudract_number:2012-002322-73	
9	2015-004404-35	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 2 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004404-35	A1
10	2017-000873-35	Protocol I4V-MC-JAHN: A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis BREEZE-AD1	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000873-35	A3
11	2017-000871-10	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000871-10	A3, A6
12	2016-004675-52	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 24 Week Study Followed by Long-Term Treatment for Evaluation of Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Active Psoriatic Arthritis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004675-52	A1
13	2017-000870-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000870-12	A3, A6
14	2017-004574-34	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004574-34	Eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine			
15	2018-001726-26	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A3, A6
16	2017-005027-25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005027-25	A1
17	2018-000349-38	I4V-MC-JAIP A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled, Parallel group, Outpatient Study Evaluating the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Baricitinib in Pediatric Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1
18	2017-004518-24	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004518-24	A1
19	2017-004471-31	A Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients from 1 Year to <18 Years of Age with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004471-31	A1
20	2019-000119-10	An Open-label, Active-Controlled, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old with Active Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis or Chronic	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000119-10	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Anterior Antinuclear Antibody Positive Uveitis			
21	2018-003351-37	A Randomized, Active Controlled, Parallel Group, Phase 3b/4 Study of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003351-37	A1
22	2017-005026-37	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005026-37	A1
23	2018-003365-34	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Primary Biliary Cholangitis Who Have an Inadequate Response or are Intolerant to UDCA	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003365-34	A1
24	2017-005028-11	A Phase 3, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005028-11	A1
25	2018-004558-30	Synovial ultrasound as primary outcome in a 3-arm, randomized, open-label, parallel active controlled, multicenter international study comparing baricitinib, alone and combined with MTX versus TNF-alfa inhibitor in rheumatoid arthritis patients: Searching for synovium predictors of response.	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004558-30	A1
26	2009-011206-42	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group, Phase 2 Study of INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Any	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011206-42	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy including Biologics			
27	2019-000505-72	Pragmatic trial baricitinib versus First biological in “Tight Control” Patients suffering from Rheumatoid Arthritis (PERFECT)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000505-72	A1
28	2018-003877-91	Sequential B cell/T cell therapy to re-induce humoral immune tolerance in ACPA-positive Rheumatoid Arthritis (TOLERA): a prospective randomized controlled open-label single-centre clinical trial in adult subjects with active ACPA-positive Rheumatoid Arthritis failing Methotrexate	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003877-91	A1
29	2015-005691-26	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005691-26	A1
30	2017-001977-18	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-2)	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18	A1
31	2020-001246-18	Cohort Multiple randomized controlled trials open-label of immune modulatory drugs and other treatments in COVID-19 patients	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001246-18	A1
32	2020-001354-22	Multiarm Therapeutic study in pre-ICU patients admitted with COVID-19 - Repurposed Drugs (TACTIC-R)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001354-22	A1
33	2020-001367-88	Efficacy and safety of novel treatment options for adults with COVID-19 pneumonia. A	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		double-blinded, randomized, multi-stage, 6-armed placebo-controlled trial in the framework of an adaptive trial		search/search?query=eudract_number:2020-001367-88	
34	2020-001321-31	Prospective, phase II, randomized, open-label, parallel group study to evaluate the efficacy of hydroxychloroquine together with baricitinib, imatinib or early lopinavir ritonavir in patients with SARS Cov2 pneumonia (COVID-19 HUF)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001321-31	A1
35	2020-001357-52	Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety of Chemoprophylaxis With Hydroxychloroquine in Patients Under Biological Treatment and or JAK Inhibitors in Patients Under Biological Treatment and / or JAK Inhibitors in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection. COVID-19	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001357-52	A1
36	2017-002793-39	Abatacept Bone Effects in Psoriatic Arthritis with Bone Biomarker – ABEPSA_BB	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002793-39	A2
37	2020-001517-21	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with COVID-19 Infection	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001517-21	A1
38	2020-001052-18	A Multicenter, Adaptive, Randomised Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults - Version for European Union/United Kingdom Sites	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001052-18	A1
39	2020-001854-23	Cumulative adaptive, multiarm, multistage and multicentre randomized clinical trial with	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?que	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		immunotherapy for Moderate COVID-19		ry=eudract_number:2020-001854-23	
40	2019-003868-42	A randomised, phase IIa treatment delayed-start trial of the oral JAK ½ inhibitor, baricitinib, in the treatment of adult idiopathic inflammatory myopathy	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003868-42	A1
41	2020-001185-11	A proof-of concept study of the use of Janus Kinase 1 and 2 Inhibitor, Baricitinib, in the treatment of COVID-19-related pneumonia: a two-step phase II clinical trial	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001185-11	A1
ICTRP					
1	NCT02759731	Study of Baricitinib, a JAK1/2 Inhibitor, in Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02759731	A1
2	JPRN-JapicCTI-163359	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)-I4V-MC-JAHH	n. A.	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163359	A1
3	NCT03921554	JAK Inhibitor Treatment in AGS	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921554	A1
4	NCT01247350	A Study of LY3009104 for Healthy Subjects	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01247350	A1
5	NCT01185353	A Study in Participants With Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2010	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01185353	A1
6	Euctr2010-022504-42-Gb	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel-Group, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Active Rheumatoid Arthritis on background Methotrexate Therapy	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022504-42	A1
7	NCT01299285	Disposition of 14C-LY3009104 Following Oral Administration in Healthy Human Subjects	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01299285	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
8	NCT01398475	A Relative Bioavailability and Food Effect Study of New Formulations	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01398475	A1
9	NCT01469013	Oral Baricitinib (LY3009104) Treatment in Japanese Participants With Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01469013	A1
10	NCT01490632	A Phase 2b Study of Baricitinib in Participants With Moderate to Severe Psoriasis	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01490632	A1
11	Eucr2012-002339-27-Hu	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002339-27	A1
12	Eucr2012-002323-15-Pl	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002323-15	A1
13	Eucr2012-002323-15-It	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002323-15	A1
14	Eucr2012-002322-73-Hu	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis.	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002322-73	A1
15	Eucr2012-002324-32-Be	A Phase 3 Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002324-32	A1
16	NCT01536951	A Study of LY3009104 in Healthy Participants	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01536951	A1

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
17	NCT01683409	A Study to Test Safety and Efficacy of Baricitinib in Participants With Diabetic Kidney Disease	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01683409	A1
18	NCT01724580	Compassionate Use Protocol for the Treatment of Autoinflammatory Syndromes	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01724580	A1
19	NCT01710358	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01710358	A1
20	NCT01711359	A Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01711359	A1
21	NCT01721044	A Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Study	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721044	A1
22	NCT01721057	A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Participants	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721057	A1
23	NCT01859078	A Drug Interaction (DDI) Study of Baricitinib (LY3009104) and Digoxin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01859078	A1
24	NCT01870388	A Pharmacokinetic Study of Baricitinib in Participants With Liver Disease	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01870388	A1
25	NCT01896726	A Study of Baricitinib and Birth Control Pills in Healthy Females	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896726	A1
26	NCT01910311	A Study of Baricitinib and Rifampicin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910311	A1
27	NCT01924299	A Study of Baricitinib When Administered With Ketoconazole or Fluconazole in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01924299	A1
28	NCT01925144	A Study of Baricitinib and Omeprazole in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925144	A1
29	NCT01937026	A Study of Baricitinib and Probenecid in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01937026	A1
30	NCT01960140	A Study of Baricitinib and Simvastatin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01960140	A1
31	NCT01968057	A Study of Baricitinib and Ciclosporin in Healthy Participants	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968057	A1
32	Eucr2012-003686-17-It	A Phase 3 Study in Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?que	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
				ry=eudract_number:2012-003686-17	
33	Ctri/2013/12/004212	Clinical Trial to study effects of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis patients with Inadequate Response to Conventional Drugs	2013	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7958	A1
34	Ctri/2013/12/004211	Clinical Trial to study effects of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis patients with Limited or No Treatment with Conventional Drugs	2013	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7963	A1
35	Eucr2012-003686-17-Sk	A Phase 3 Study in Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003686-17	A1
36	NCT02263911	A Study of Baricitinib in Healthy Japanese Participants	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263911	A1
37	NCT02265705	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02265705	A1
38	Ctri/2014/07/004736	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2014	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=9541	A1
39	NCT02340104	A Study to Measure Baricitinib (LY3009104) Absorption in Healthy Participants	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02340104	A1
40	NCT02576938	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576938	A1
41	Eucr2015-003424-31-Gb	Treatment of autoinflammatory diseases	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003424-31	A1
42	NCT02758613	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Healthy Chinese Participants	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758613	A1
43	NCT02708095	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02708095	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
44	NCT03212638	A Study of Baricitinib in Healthy Participants	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212638	A1
45	NCT03334396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334396	A3, A6
46	NCT03334422	Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334422	A3, A6
47	Eucr2017-000871-10-At	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in adults with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000871-10	A3, A6
48	Eucr2017-000870-12-De	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000870-12	A3, A6
49	Eucr2016-004675-52-De	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Active Psoriatic Arthritis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004675-52	A1
50	Eucr2017-000870-12-Cz	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000870-12	A3, A6
51	Eucr2017-000871-10-Hu	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in adults with moderate to severe atopic dermatitis, also known as atopic eczema	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000871-10	A3, A6

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
52	Euctr2017-000873-35-Cz	This is a long term extension study in patients with Atopic Dermatitis, also named eczema, that helps to understand how Baricitinib works BREEZE-AD1	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000873-35	A3
53	NCT03733301	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Combination With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03733301	A3, A6
54	Euctr2017-004574-34-NI	A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine A or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine A Because it is Not Medically Advisable	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004574-34	Eingeschlossen
55	Euctr2018-001726-26-At	A study to help understand how Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A3, A6
56	NCT03742973	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Primary Biliary Cholangitis Who do Not Respond or Cannot Take UDCA	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03742973	A1
57	Euctr2018-000349-38-Gb	A study of Efficacy and Safety in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1
58	NCT03428100	A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428100	Eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
59	NCT03435081	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03435081	A2, A3
60	NCT03559270	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559270	A5
61	NCT03570749	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570749	A1
62	NCT03616912	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616912	A1
63	NCT03616964	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616964	A1
64	NCT03773965	A Study of Baricitinib in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03773965	A1
65	NCT03773978	A Study of Baricitinib in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03773978	A1
66	Ctri/2019/04/018378	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus	2019	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=31973	A1
67	Ctri/2019/06/019870	An extension study of Baricitinib in patients with Lupus	2019	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=33737	A1
68	Euctr2018-000349-38-Fr	A study of Efficacy and Safety in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1
69	NCT04088396	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 1 Year to Less Than 18 Years Old With sJIA	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088396	A1
70	NCT03843125	A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03843125	A1

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
71	NCT03899259	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Adults With Severe or Very Severe Alopecia Areata	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899259	A1
72	NCT03915964	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03915964	A1
73	NCT04086745	A Study of Baricitinib in Participants With Rheumatoid Arthritis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04086745	A1
74	Eucr2019-000119-10-De	A study of Baricitinib in children and young adults with JIA associated eye inflammation	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000119-10	A1
75	Eucr2017-004495-60-De	A study of Baricitinib in children and young adults with Juvenile Idiopathic Arthritis (jia)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004495-60	A1
76	Eucr2009-011206-42-Cz	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group, Phase 2 Study of INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Any Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) Therapy including Biologics	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011206-42	A1
77	NCT00902486	INCB028050 Compared to Background Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis (RA) With Inadequate Response to Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs	2009	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00902486	A1
78	Eucr2018-004558-30-Es	Synovial ultrasound as primary outcome in a 3-arm, randomized, open-label, parallel active controlled, multicenter international study comparing baricitinib, alone and combined with MTX versus TNF-alfa inhibitor in rheumatoid arthritis patients: Searching for	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004558-30	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		synovium predictors of response.			
79	Ntr5602	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation	2015	https://trialregister.nl/trial/5458	A1
80	Euctr2017-001977-18-Dk	A rotation study of different albuminuria lowering drug classes to study individual drug response in diabetes	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001977-18	A1
81	Euctr2019-000505-72-NI	Baricitinib in patients suffering from Rheumatoid Arthritis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000505-72	A1
82	JPRN-JapicCTI-111709	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Ranging, Parallel-Group, Phase 2 Study of LY3009104 in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis on Background Methotrexate Therapy	2011	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111709	A1
83	JPRN-JapicCTI-121871	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Phase 2b Study of LY3009104 in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis	2012	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121871	A1
84	JPRN-JapicCTI-122022	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Renal Efficacy of LY3009104 in Patients with Diabetic Kidney Disease	2012	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-122022	A1
85	JPRN-JapicCTI-132125	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Methotrexate Therapy	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132125	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
86	JPRN-JapicCTI-132138	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients With Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132138	A1
87	JPRN-JapicCTI-132134	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had Limited or No Treatment with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132134	A1
88	JPRN-JapicCTI-132156	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors	2013	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132156	A1
89	JPRN-JapicCTI-142687	Relative Bioavailability of the Baricitinib (LY3009104) Commercial Tablet Compared to the Phase 2 Tablets and the Effect of Food on the Bioavailability of the Commercial Tablet in Healthy Japanese Subjects	2014	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142687	A1
90	JPRN-JapicCTI-142405	A Phase 3, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis	2014	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142405	A1
91	JPRN-JapicCTI-163138	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2016	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163138	A3, A6

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
92	JPRN-JapicCTI-183825	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis(I4V-MC-JAHM)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183825	A3, A6
93	JPRN-JapicCTI-183828	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis(I4V-MC-JAHL)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183828	A3, A6
94	JPRN-JapicCTI-183960	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis(I4V-MC-JAHN)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183960	A3
95	JPRN-JapicCTI-183961	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine (I4V-MC-JAIN)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183961	Eingeschlossen
96	JPRN-JapicCTI-184095	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study of Baricitinib in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (I4V-MC-JAIA)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184095	A1
97	JPRN-JapicCTI-184174	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Operationally Seamless, Adaptive Phase 2/3Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Adult Patients with Severe or Very Severe Alopecia Areata (BRAVE-AA1) (I4V-MC-JAHO)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184174	A1

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
98	JPRN-JapicCTI-184198	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (I4V-MC-JAIY)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184198	A3, A6
99	Kct0001004	A Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis	2014	http://cris.nih.gov/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=3752	A1
100	Kct0000998	A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104)	2014	http://cris.nih.gov/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=3753	A1
101	NCT03026504	Baricitinib in Relapsing Giant Cell Arteritis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026504	A1
102	NI7547	Baricitinib bij patiënten met reumatoïde artritis	2019	https://trialregister.nl/trial/7547	A1
103	Ctri/2018/02/011983	Study of Baricitinib in adult patients with Atopic Dermatitis	2018	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22985	Eingeschlossen
104	Ctri/2018/02/011972	Study of Baricitinib in Adult Patients with Atopic Dermatitis	2018	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22998	Eingeschlossen
105	NCT04131738	Baricitinib for the Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease After Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplantation	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131738	A1
106	NCT03945760	Efficacy of Baricitinib In Treatment of Delayed-Type Hypersensitivity Versus Irritant Skin Reactions in Healthy Adult Male Subjects	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03945760	A1
107	NCT03440892	Effects of Antirheumatic Treatment on Levels of Survivin in Rheumatoid Arthritis Patients	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440892	A1
108	Euctr2017-000871-10-Es	This is a study to help understand how Baricitinib compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in adults with moderate to severe atopic	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number	A3, A6

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		dermatitis, also known as atopic eczema		er:2017-000871-10	
109	Euctr2018-001726-26-Es	A study to help understand how Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A3, A6
110	Euctr2018-000349-38-Es	A study of Efficacy and Safety in Pediatric Patients with Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000349-38	A1
111	NCT03701789	Effect of Baricitinib Treatment on Peripheral Bone in RA	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03701789	A1
112	Jprn-Umin000033150	Analysis of the efficacy of baricitinib in bone erosion assessed by HR-pQCT in rheumatoid arthritis.	2018	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037806	A1
113	NCT04027101	BAriCitinib Healing Effect in earLy pOlymyalgia Rheumatica	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04027101	A1
114	NCT03755466	Examination of Efficacy and Safety of Baricitinib in RA Patients	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755466	A1
115	Nct04362943	Clinical-epidemiological Characterization of COVID-19 Disease in Hospitalized Older Adults	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362943	A1
116	Nct04321993	Treatment of Moderate to Severe Coronavirus Disease (COVID-19) in Hospitalized Patients	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321993	A1
117	Nct01885078	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01885078	A1
118	Nct04373044	Antiviral Therapy and Baricitinib for the Treatment of Patients With Moderate or Severe COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373044	A1
119	Drks00020780	Evaluation of bone mineral density and bone metabolism during treatment with	2020	https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigatio	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		januskinaseinhibitoren baricitinib or tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis		nId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRK S00020780	
120	Nct04358614	Baricitinib Therapy in COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358614	A1
121	Nct01885078	An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis	2013	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01885078	A1
122	Nct03334435	A Study of Long-term Baricitinib (LY3009104) Therapy in Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334435	A3, A6
123	Euctr2018-001726-26-De	A study to help understand how Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids compares to placebo (a tablet that does not contain any active medicine) in patients with moderate to severe atopic dermatitis, also named atopic eczema	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001726-26	A3, A6
124	Euctr2017-004495-60-Fr	A study of Baricitinib in children and young adults with Juvenile Idiopathic Arthritis (jia)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004495-60	A1
125	Euctr2019-000119-10-Gb	A study of Baricitinib in children and young adults with JIA associated eye inflammation	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000119-10	A1
126	Euctr2018-003365-34-Gb	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Primary Biliary Cholangitis Who do Not Respond or Cannot Take UDCA	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003365-34	A1
127	Nct04088409	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Active JIA-Associated Uveitis or Chronic Anterior Antinuclear Antibody-Positive Uveitis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04088409	A1

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
128	Nl8195	I CEA. Induction of Cure in Early Arthritis A single blind randomized clinical trial	2019	https://trialregister.nl/trial/8195	A1
129	Nct03952559	A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03952559	A1
130	Euctr2020-001367-88-Dk	Efficacy and safety of novel treatment options for adults with COVID-19 pneumonia	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001367-88	A1
131	Euctr2020-001321-31-Es	Clinical trial phase II to evaluate the efficacy of 3 types of treatment in patients with pneumonia by COVID-19	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001321-31	A1
132	Nct04346147	Clinical Trial to Evaluate Efficacy of 3 Types of Treatment in Patients With Pneumonia by COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04346147	A1
133	Ctri/2020/02/023110	Study of Oral Baricitinib in Patients from 2 Years to Less Than 18 Years Old.	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37473	A1
134	Ctri/2020/02/023111	Patients with Idiopathic Arthritis from 1 Year to Less than 18 Years Old.	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37481	A1
135	Ctri/2020/02/023414	A Study of Baricitinib in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis	2020	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=38262	A1
136	Nct04208464	A Phase IIa Trial of the Oral JAK ½ Inhibitor, Baricitinib, in the Treatment of Adult IIM	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04208464	A3
137	JPRN-jRCT1041190125	PRECIOUS-B study	2020	https://jrct.niph.gov.jp/latest-detail/jRCT1041190125	A5
138	Nct04324047	Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04324047	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
139	Nct04320277	Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study.	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320277	A1
140	Actrn12620000239965	Effect of Baricitinib on Insulin Production in Type 1 Diabetes	2020	https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12620000239965	A1
141	Nct04340232	Safety and Efficacy of Baricitinib for COVID-19	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04340232	A1
142	Eucr2018-004558-30-Pt	A 3-arm, randomized, open-label, parallel active controlled, multicenter international study to compare the response of ultrasound-assessed synovitis to baricitinib, alone and combined with methotrexate versus etanercept in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. Searching for synovium predictors of response.	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004558-30	A1
143	Eucr2019-003868-42-Gb	A trial of the drug Baricitinib in the treatment of patients with muscle inflammatory conditions.	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003868-42	A1
144	JPRN-jRCT2031200035	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults	2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200035	A1
145	Eucr2020-001854-23-It	A study with immunotherapy for Moderate COVID-19	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001854-23	A1
146	Isrctn11188345	A therapeutic study in pre-ICU patients admitted with coronavirus using repurposed drugs	2020	http://isrctn.com/ISRCTN11188345	A1
147	Nct03815578	Evaluation of Pain Sensitization in Rheumatoid Arthritis:	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815578	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	<u>Link</u>	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Analysis on a Cohort of Tofacitinib Treated Patients			
148	Jprn-Umin000040094	Development of chronotherapeutics in rheumatoid arthritis	2020	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045713	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach Baricitinib-Studien***

Die Suche nach Studien mit Baricitinib wurde bereits durch die in Anhang 4-D1 dargestellte Suche dokumentiert.

Suche nach Dupilumab-Fremdstudien

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct03738397	A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03738397	A3
2	Nct04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195698	A3
3	Nct03389893	Effect of Dupilumab (Anti-IL4R α) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389893	A1
4	Nct04148352	Dupilumab and Milk OIT for the Treatment of Cow's Milk Allergy	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148352	A1
5	Nct04296864	Evaluation of Dupilumab in Patients With Atopic Keratoconjunctivitis (AKC)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04296864	A1
6	Nct04066998	Cytokine Profile of Conjunctivitis, Performed Through Tears Analysis Among Patients Treated With Dupilumab	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066998	A1
7	Nct03675022	Effect of Dupilumab on Sleep Apnea in Patients With Rhinosinusitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675022	A1
8	Nct03935971	The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935971	A1
9	Nct04306965	Apremilast 30 mg BID Combined With Dupilumab	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306965	A2
10	Nct03749148	Cholinergic Urticaria - Efficacy of Dupilumab	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03749148	A1
11	Nct03749135	Dupilumab in Chronic Spontaneous Urticaria	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03749135	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
12	Nct03678545	Dupilumab in Eosinophilic Gastritis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678545	A1
13	Nct04256759	Dupilumab for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Hepatic Pruritus	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256759	A1
14	Nct04200755	Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab in Localized Scleroderma	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04200755	A1
15	Nct04430179	Dupilumab Severe Eosinophilic Chronic Sinusitis Without Nasal Polyposis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430179	A1
16	Nct03886493	Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886493	A1
17	Nct03694158	Effect of IL-4R α R576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03694158	A1
18	Nct03595488	Dupilumab for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595488	A1
19	Nct03983460	Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03983460	A1
20	Nct04358224	The Utility of Functionally Relevant Signature Genes in Assessing the Clinical Outcomes of Dupilumab Treatment	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04358224	A1
21	Nct03720470	Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 and Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720470	A2
22	Nct04345367	Study of Abrocitinib Compared With Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04345367	A3
23	Nct04203797	A Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients With Asthma	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04203797	A1
24	Nct01015027	Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN668(SAR231893) in Normal Healthy Volunteers	2009	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015027	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
25	Nct01259323	Sequential Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259323	A3
26	Nct01484600	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484600	A1
27	Nct01385657	Safety and Tolerability of Dupilumab in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385657	A6
28	Nct01639040	Study to Assess the Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids (TCS) in Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD)	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639040	A6
29	Nct01548404	Study of Dupilumab in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548404	A3
30	Nct01949311	Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949311	A5
31	Nct01859988	Study of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859988	A3
32	Nct01979016	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Dupilumab for Treatment of Atopic Dermatitis (AD)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979016	A2
33	Nct02277769	Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277769	A3
34	Nct02260986	Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260986	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
35	Nct02277743	Study of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277743	A3
36	Nct02210780	Study of Dupilumab and Immune Responses in Adults With Atopic Dermatitis (AD)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210780	A2
37	Nct02647086	Open Label, Drug-Drug Interaction (DDI) Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647086	A5
38	Nct02612454	Study to Assess the Long-term Safety of Dupilumab Administered in Participants ≥ 6 Months to < 18 Years of Age With Atopic Dermatitis (AD)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612454	A1
39	Nct02407756	A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis (Eczema)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407756	A1
40	Nct02395133	A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395133	A3
41	Nct02379052	Study of Dupilumab in Adult Participants With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379052	A1
42	Nct02755649	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755649	Eingeschlossen
43	Nct03346434	Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥ 6 Months to < 6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Liberty AD PRESCHOOL)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03346434	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
44	Nct03345914	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered With Topical Corticosteroids (TCS) in Participants ≥ 6 to < 12 Years With Severe Atopic Dermatitis (AD)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345914	A1
45	Nct03054428	Efficacy and Safety of Dupilumab in Participants ≥ 12 to < 18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054428	A1
46	Nct03112577	Study of REGN3500 and Dupilumab in Patients With Asthma	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112577	A1
47	Nct03050151	Study of Dupilumab Auto-injector Device When Used by Patients With Atopic Dermatitis	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050151	A3
48	Nct03633617	Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633617	A1
49	Nct03558997	Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558997	A1
50	Nct03736967	Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736967	A2
51	Nct03793608	Study to Evaluate Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793608	A1
52	Nct04442269	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Participants With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) (LIBERTY ABPA AIRED)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442269	A1
53	Nct04394351	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04394351	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
54	Nct04417894	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417894	A1
55	Nct04206553	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients With Bullous Pemphigoid	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206553	A1
56	Nct03682770	Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682770	A1
57	Nct01312961	Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312961	A1
58	Nct01537653	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SAR231893 (REGN668) in Healthy Japanese Adult Male Subjects	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537653	A1
59	Nct01537640	Comparison of the Pharmacokinetics and Safety of Two SAR231893 (REGN668) Drug Products in Healthy Subjects	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537640	A1
60	Nct01920893	An Evaluation of Dupilumab in Patients With Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920893	A1
61	Nct01854047	An Evaluation of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Uncontrolled Asthma	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854047	A1
62	Nct02134028	Long-Term Safety Evaluation of Dupilumab in Patients With Asthma (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE)	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134028	A1
63	Nct02528214	Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528214	A1
64	Nct02414854	Evaluation of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest)	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414854	A1
65	Nct02912468	A Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Bilateral Nasal Polyps	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912468	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
66	Nct02898454	Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Nasal Polyps	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898454	A1
67	Nct02573233	Evaluation of Dupilumab's Effects on Airway Inflammation in Patients With Asthma	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573233	A1
68	Nct02948959	Evaluation of Dupilumab in Children With Uncontrolled Asthma	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02948959	A1
69	Nct03912259	Evaluation of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912259	A3
70	Nct03620747	Continuation of TRAVERSE-LTS12551 Evaluating Dupilumab Safety in Patients With Asthma (Long-Term Follow-Up)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620747	A1
71	Nct03560466	Assessment of the Safety and Efficacy of Dupilumab in Children With Asthma (Liberty Asthma Excursion)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560466	A1
72	Nct03387852	Evaluation of SAR440340 and as Combination Therapy With Dupilumab in Moderate-to-Severe Asthma Participants	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387852	A1
73	Nct04033367	SAR231893-LPS15497- "Dupilumab Effect on Sleep in AD Patients"	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04033367	A3
74	Nct03930732	Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03930732	A1
75	Nct04180488	Dupilumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine and Who Are naïve to, Intolerant of, or Incomplete Responders to Omalizumab	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180488	A1
76	Nct03782532	Efficacy and Safety Study of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782532	A1
77	Nct04183335	Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183335	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		or When Those Therapies Are Not Advisable			
78	Nct04447417	Dupilumab Skin Barrier Function Study in Atopic Dermatitis	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447417	A5
79	Nct04400318	The Effect of Dupilumab on Lung Function and Related Changes in Airway Volumes Detectable by Functional Respiratory Imaging in Patients With Moderate-severe Asthma	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400318	A1
80	Nct04456673	Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456673	A1
81	Nct04202679	Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (PRIME2)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04202679	A1
82	Nct03359356	Treatment of Alopecia Areata (AA) With Dupilumab in Patients With and Without Atopic Dermatitis (AD)	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359356	A1
83	Nct03861455	Efficacy and Safety of Dupilumab Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861455	A1
84	Nct04244006	A Pilot Study of the Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Placebo in Patients With Netherton Syndrome	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244006	A1
85	Nct04362501	Efficacy of Dupilumab for Patients With Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps (CRSsNP)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04362501	A1
86	Nct03884842	Dupilumab on Airway Hyperresponsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884842	A1
87	Nct03667014	The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03667014	A5
88	Nct03293030	Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293030	A5

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
89	Nct03679676	Clinical Study Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679676	A1
90	Nct04442256	Effect of Dupilumab on Aspirin Intolerance	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442256	A1
91	Nct04380038	Viral Infection in Asthma (VIA) Study	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380038	A1
92	Nct04502966	Grass Pollen Immunotherapy Plus Dupilumab for Tolerance Induction	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502966	A1
93	Nct04512339	Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04512339	A1
94	Nct04502862	Dupilumab Asthma Sleep Study	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04502862	A1
EU-CTR					
1	2018-002264-57	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A3
2	2019-001227-12	A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12	A3
3	2018-004073-27	Dupilumab impact on skin resident memory T cells	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27	A1
4	2017-004458-41	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_n	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment.		umber:2017-004458-41	
5	2017-001262-25	A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment.	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001262-25	A1
6	2018-003456-20	Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003456-20	A1
7	2018-003642-17	An Exploratory Study to Investigate the Bioavailability and Pharmacodynamics of Dupilumab in Dermal Interstitial Fluid of Atopic Der-Matitis Patients	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A1
8	2018-002573-21	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 Placebo in Adult Subjects on Background Topical Therapy, with Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21	A2
9	2019-002619-24	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002619-24	A1
10	2011-003836-29	A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_n	A2

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis		umber:2011-003836-29	
11	2012-000946-37	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A6
12	2012-003651-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	A3
13	2013-001449-15	An Open-Label Study of Dupilumab in Patients with Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	A5
14	2015-001396-40	An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 months to < 18 years of age with atopic dermatitis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	A1
15	2014-003263-37	A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A1
16	2014-003384-38	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens Administered as Monotherapy for Maintaining Treatment Response in	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A3

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Patients with Atopic Dermatitis			
17	2013-003254-24	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	A1
18	2014-001198-15	A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A3
19	2014-002619-40	A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	A3
20	2015-002653-35	A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	Eingeschlossen
21	2016-000955-28	A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with severe atopic dermatitis PIP number: P/069/2017	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	A1
22	2016-004997-16	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, ≥ 6 years to < 12 years of age, with severe atopic dermatitis	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A1
23	2015-004458-16	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Patients ≥ 12 to < 18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis		eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16	
24	2018-001543-30	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of Regn3500 Monotherapy and Combination of Regn3500 Plus Dupilumab in Adult Patients with Moderate-To-Severe Atopic dermatitis	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001543-30	A2
25	2018-000844-25	A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000844-25	A1
26	2019-002742-20	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients with Moderate-to-Severe Asthma	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002742-20	A1
27	2019-003520-20	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients with Bullous Pemphigoid	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003520-20	A1
28	2018-004705-26	A randomized double blind placebo controlled study evaluating the effect of dupilumab on sleep in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004705-26	A6
29	2017-002134-23	Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
30	2019-004647-74	Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004647-74	A1
31	2014-004940-36	A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	A1
32	2016-001607-23	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age with Uncontrolled Persistent Asthma	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	A1
33	2017-003317-25	One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A1
34	2017-003289-29	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340/REGN3500 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Asthma who are not well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) plus Long-acting β 2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	A2
35	2018-001953-28	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation			
36	2018-001954-91	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001954-91	A1
37	2019-003801-90	A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90	A1
38	2019-003775-19	Master protocol of two randomized, double-blind, placebo controlled, multi center, parallel-group studies of dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic despite the use of H1 antihistamine treatment in patients naïve to omalizumab and in patients who are intolerant or incomplete responders to omalizumab	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003775-19	A1
39	2013-001803-35	A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1
40	2013-000856-16	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	A1
41	2013-003856-19	Open label extension study to evaluate the long-term safety	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in previous dupilumab asthma clinical study		eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	
42	2015-001573-40	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1
43	2015-001572-22	An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1
44	2015-003101-42	A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1
45	2015-001314-10	A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1
46	2019-001220-35	A randomized double-blinded pilot study of the efficacy and safety of dupilumab versus placebo in patients with Netherton syndrome	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001220-35	A1
47	2018-002830-19	A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	A1
48	2019-001561-32	Dupilumab in adults with severe chronic hand eczema with an inadequate response or	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof of concept efficacy study		search/search?query=eudract_number:2019-001561-32	
49	2019-002036-90	A randomized, placebo-controlled phase IIa clinical trial to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous Dupilumab in localized scleroderma	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002036-90	A1
50	2019-004013-13	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004013-13	A3
51	2019-003088-22	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003088-22	A1
ICTRP					
1	Nct03389893	Effect of Dupilumab (Anti-IL4Ra) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03389893	A1
2	Nct03738397	A Study to Compare Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03738397	A2
3	Nct04195698	Open-Label Extension Study of Upadacitinib in Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04195698	A2
4	Euctr2017-001262-25-De	Dupilumab tested in cholinergic urticaria patients	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001262-25	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
5	Euctr2017-004458-41-De	Dupilumab tested in chronic spontaneous urticaria patients	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004458-41	A1
6	Nct04148352	Dupilumab and Milk OIT for the Treatment of Cow's Milk Allergy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148352	A1
7	Nct04296864	Evaluation of Dupilumab in Patients With Atopic Keratoconjunctivitis (AKC)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04296864	A1
8	Nct04066998	Cytokine Profile of Conjunctivitis, Performed Through Tears Analysis Among Patients Treated With Dupilumab	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04066998	A1
9	Jprn-Umin000036337	Prospective study on identification of clinical predictive biomarkers and efficacy/safety of dupilumab for uncontrolled asthma	2019	https://upload.u-min.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041404	A1
10	Nct04306965	Apremilast 30 mg BID Combined With Dupilumab	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04306965	A2
11	Nct03749135	Dupilumab in Chronic Spontaneous Urticaria	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03749135	A1
12	Nct03749148	Cholinergic Urticaria - Efficacy of Dupilumab	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03749148	A1
13	Nct03678545	Dupilumab in Eosinophilic Gastritis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03678545	A1
14	Nct04256759	Dupilumab for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Hepatic Pruritus	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04256759	A1
15	Nct04200755	Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab in Localized Scleroderma	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04200755	A1
16	Euctr2015-001573-40-NI	Evaluation of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1
17	Euctr2015-001572-22-De	Evaluation of Dupilumab's Effects on Airway	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Inflammation in Patients with Asthma		eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	
18	Euctr2015-001314-10-Se	Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients with Nasal Polyps	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1
19	Euctr2015-001314-10-Es	Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients with Nasal Polyps	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1
20	Euctr2015-003101-42-Gb	Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients with Nasal Polyps	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1
21	Euctr2013-001803-35-Be	An Evaluation of Dupilumab in Patients With Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1
22	Euctr2013-000856-16-It	An Evaluation of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	A1
23	Euctr2013-003856-19-Es	Long-Term Safety Evaluation of dupilumab in patients with asthma	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A1
24	Euctr2014-004940-36-Gb	Evaluation of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest)	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_n	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
				umber:2014-004940-36	
25	Eucr2018-001953-28-Se	Pivotal study to assess the efficacy, safety and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe COPD with Type 2 inflammation (BOREAS)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28	A1
26	Eucr2018-001954-91-Es	Pivotal study to assess the efficacy, safety and tolerability of dupilumab in patients with moderate to severe COPD with Type 2 inflammation	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001954-91	A1
27	Eucr2018-001954-91-Lv	Pivotal study to assess the efficacy, safety and tolerability of dupilumab in patients with moderate to severe COPD with Type 2 inflammation	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001954-91	A1
28	Eucr2018-003456-20-Gb	Grass Pollen Immunotherapy plus Dupilumab for Tolerance Induction.	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003456-20	A1
29	Nct04430179	Dupilumab Severe Eosinophilic Chronic Sinusitis Without Nasal Polyposis	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04430179	
30	Eucr2018-003642-17-At	An exploratory study to investigate the extent to which Dupilumab becomes available to the body as well as Its actions and effects in the liquid found between the skin cells of atopic dermatitis patients	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A5
31	Eucr2019-001561-32-NI	Dupilumab in severe chronic hand eczema patients who do not respond or are intolerant to alitretinoin	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001561-32	A1
32	Eucr2017-002134-23-Fr	Continuation of TRAVERSE-LTS12551 Evaluating Dupilumab Safety in Patients	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002134-23	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		with Asthma (Long-Term Follow-Up)		query=eudract_number:2017-002134-23	
33	JPRN-jRCT1071200016	Efficacy of Duplimab in axon-reflex-mediated sweating disorder in atopic dermatitis	2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1071200016	A3
34	Nct03886493	Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03886493	A1
35	Nct03675022	Effect of Dupilumab on Sleep Apnea in Patients With Rhinosinusitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03675022	A1
36	Nct03935971	The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03935971	A1
37	Nct03694158	Effect of IL-4RaR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03694158	A1
38	Nct03595488	Dupilumab for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03595488	A1
39	Jprn-Umin000038873	Study of dupilumab administration for refractory adulthood asthma	2019	https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044329	A1
40	Euctr2018-002830-19-Fr	study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	A1
41	Nct03983460	Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03983460	A4
42	Drks00021650	EVALUATION OF PRURITUS BY COMPARING TWO GROUPS OF VOLUNTEERS WITH ATOPIC DERMATITIS UNDERGOING DUPILUMAB OR CYCLOSPORIN A TREATMENT. ONE GROUP USING LIPIKAR ROUTINE (BAUME AP+ M PLUS SYNDET AP+) AND THE	2020	http://www.drks.de/DRKS00021650	A3

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		OTHER USING USUAL ROUTINE (EMOLLIENT PLUS CLEANSER)			
43	Nct04358224	The Utility of Functionally Relevant Signature Genes in Assessing the Clinical Outcomes of Dupilumab Treatment	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04358224	A5
44	Jprn-Umin000032807	Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use	2018	https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037424	A5
45	JPRN-JapicCTI-184089	Continuation of TRAVERSE-LTS12551 Evaluating Dupilumab Safety in Patients with Asthma (Long-Term Follow-Up)	2018	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184089	A1
46	Jprn-Umin000036992	Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma)	2019	https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042144	A1
47	Euctr2019-001227-12-Hu	This is a study for adults (18-75 years) who have successfully completed treatment either with Dupilumab or with Upadacitinib in the M16-046 study. At the end of M16-046, they have the option to receive Upadacitinib with a duration of 52 weeks beyond the timeframe of Study M16-046. There will be a 30 day follow-up visit after the treatment period is completed	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12	A2
48	Jprn-Umin000037307	Exploration of biomarkers to predict clinical improvement of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab	2019	https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042536	A5
49	Ctri/2019/01/016928	To assess the effectiveness and safety of Dupilumab or placebo in patients with persistent asthma	2019	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28844	A1
50	Euctr2018-004073-27-Fr	Dupilumab impact on skin resident memory T cells	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
				eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27	
51	Nct03020810	Dupilumab Compassionate Use Study	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03020810	A5
52	Nct04022447	Dupilumab for Severe Asthma in a Real Life Setting	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04022447	A1
53	Nct03720470	Study Evaluating Efficacy and Safety of PF-04965842 and Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03720470	A2
54	Nct04345367	Study of Abrocitinib Compared With Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis on Background Topical Therapy	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04345367	A2
55	Nct01015027	Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN668(SAR231893) in Normal Healthy Volunteers	2009	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01015027	A1
56	Nct01259323	Sequential Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01259323	A3
57	Nct01484600	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers <Acronym />	2011	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01484600	A1
58	Nct01385657	Safety and Tolerability of Dupilumab in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01385657	A6
59	Nct01548404	Study of REGN668(SAR231893) in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01548404	A2
60	Nct01639040	Study to Assess the Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639040	A6

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		(TCS) in Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD)			
61	Nct01859988	Study of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01859988	A3
62	Nct01979016	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Dupilumab for Treatment of Atopic Dermatitis (AD)	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979016	A2
63	Nct01949311	Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01949311	A5
64	Nct02210780	Study of Dupilumab (REGN668/ SAR231893) and Immune Responses in Adults With Atopic Dermatitis (AD)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02210780	A2
65	Nct02260986	Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02260986	A1
66	Nct02277743	Study of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277743	A3
67	Nct02277769	Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277769	A3
68	Nct02407756	A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients Aged 6 to 18 Years With Atopic Dermatitis (Eczema)	2015	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407756	A1
69	Nct02379052	Study of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02379052	A1
70	Nct02395133	A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02395133	A3

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
71	Nct02647086	Open Label, Drug-Drug Interaction (DDI) Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD)	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02647086	A5
72	Nct02755649	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02755649	Eingeschlossen
73	Nct03050151	Study of Dupilumab Autoinjector Device When Used by Patients With Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050151	A3
74	Nct03054428	Efficacy and Safety of Dupilumab in Participants 12 to 18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03054428	A1
75	Nct03345914	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered With Topical Corticosteroids (TCS) in Participants 6 to 12 Years With Severe Atopic Dermatitis (AD)	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345914	A1
76	Nct03428646	Study of Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis (AD)	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03428646	A5
77	Nct03112577	Study of REGN3500 and Dupilumab in Patients With Asthma	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03112577	A1
78	Nct03346434	Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dupilumab in Patients 6 Months to 6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Liberty AD PRESCHOOL)	2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03346434	A1
79	Nct03558997	Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03558997	A1
80	Nct03633617	Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03633617	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Eosinophilic Esophagitis (EoE)			
81	Nct03736967	Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03736967	A2
82	Nct03682770	Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy)	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682770	A1
83	Nct03936335	Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03936335	A5
84	Nct03793608	Study to Evaluate Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03793608	A1
85	Nct04206553	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients With Bullous Pemphigoid	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206553	A1
86	Nct04173442	Post-authorization Safety Study in North America to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04173442	A1
87	Nct04203797	A Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients With Asthma	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04203797	A1
88	Nct04287621	Registry of Asthma Patients Initiating DUPIXENT®	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04287621	A5
89	Nct04287608	Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENT® Treatment for Atopic Dermatitis	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04287608	A5
90	Nct04394351	Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04394351	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
91	Nct04417894	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417894	A1
92	Nct04442269	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Participants With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) (LIBERTY ABPA AIRED)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04442269	A1
93	Eucr2011-003836-29-De	A study to see if multiple doses of REGN668 given by injections under the skin is effective, safe and how it acts in the body of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis caused by allergic response.	2011	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	A1
94	Eucr2012-000946-37-Hu	A study to see if multiple doses of REGN668 given by injections under the skin is safe to use in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis when given at the same time as topical corticosteroids	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A6
95	Eucr2012-003651-11-Cz	A study to determine the appropriate dose(s) of REGN668 in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (eczema)	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	A3
96	Eucr2014-003263-37-Hu	A study to determine the safety and tolerability of REGN668 in patients aged 6 18 years with atopic dermatitis (eczema)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A1
97	Eucr2014-001198-15-Ee	A study to confirm the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A3
98	Eucr2013-003254-24-Cz	EFFICACY AND LONG TERM SAFETY STUDY OF	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS.		eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	
99	Eucr2014-003384-38-Lt	A study to confirm the efficacy and safety of different dupilumab dose regimens in adults with atopic dermatitis (AD)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A3
100	Eucr2014-002619-40-De	A study to confirm the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	A3
101	Eucr2015-002653-35-De	A study to assess the efficacy and safety of Dupilumab in patients with severe atopic dermatitis (AD) that are not controlled with oral cyclosporine A (CSA) or for those who cannot take oral CSA because it is not medically advisable	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	Eingeschlossen
102	Eucr2015-001396-40-Hu	A study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab administered in patients 6 months to 18 year of age with atopic dermatitis (eczema)	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	A1
103	Eucr2016-004997-16-Cz	A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients 6 to 12 years with severe atopic dermatitis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A1
104	Eucr2016-004997-16-De	A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients 6 to 12 years with severe atopic dermatitis	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A1
105	Nct01312961	Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients With Persistent	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01312961	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Moderate to Severe Eosinophilic Asthma			
106	Nct01537640	Comparison of the Pharmacokinetics and Safety of Two SAR231893 (REGN668) Drug Products in Healthy Subjects	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01537640	A1
107	Nct01537653	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SAR231893 (REGN668) in Healthy Japanese Adult Male Subjects	2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01537653	A1
108	Nct02134028	Long-Term Safety Evaluation of Dupilumab in Patients With Asthma (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE)	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02134028	A1
109	Nct02414854	Evaluation of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest)	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02414854	A1
110	Nct02528214	Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02528214	A1
111	Nct02573233	Evaluation of Dupilumab's Effects on Airway Inflammation in Patients With Asthma	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02573233	A1
112	Nct02898454	Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Nasal Polyps	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02898454	A1
113	Nct02948959	Evaluation of Dupilumab in Children With Uncontrolled Asthma	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02948959	A1
114	Nct03387852	Evaluation of SAR440340 and as Combination Therapy With Dupilumab in Moderate-to-Severe Asthma Participants	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03387852	A1
115	Nct03620747	Continuation of TRAVERSE-LTS12551 Evaluating Dupilumab Safety in Patients With Asthma (Long-Term Follow-Up)	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03620747	A1
116	Nct03912259	Evaluation of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03912259	A3
117	Nct03782532	Efficacy and Safety Study of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03782532	A1
118	Nct03560466	Assessment of the Safety and Efficacy of Dupilumab in	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03560466	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
		Children With Asthma (Liberty Asthma Excursion)			
119	Nct03992417	Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis (AD)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992417	A5
120	Nct03930732	Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03930732	A1
121	Nct04033367	SAR231893-LPS15497- “Dupilumab Effect on Sleep in AD Patients”	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04033367	A3
122	Nct04180488	Dupilumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine and Who Are naïve to, Intolerant of, or Incomplete Responders to Omalizumab	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04180488	A1
123	Nct04183335	Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183335	A1
124	Nct04202679	Study of Dupilumab for the Treatment of Patients With Prurigo Nodularis, Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable (PRIME2)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04202679	A1
125	Nct04400318	The Effect of Dupilumab on Lung Function and Related Changes in Airway Volumes Detectable by Functional Respiratory Imaging in Patients With Moderate-severe Asthma	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400318	A1
126	Nct04447417	Dupilumab Skin Barrier Function Study in Atopic Dermatitis	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04447417	A5
127	Nct04456673	Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04456673	A1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
128	Nct03359356	Treatment of Alopecia Areata (AA) With Dupilumab in Patients With and Without Atopic Dermatitis (AD)	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03359356	A1
129	Euctr2019-001220-35-Fr	A pilot study of the efficacy and safety of dupilumab versus placebo in patients with Netherton syndrome	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001220-35	A1
130	Nct03861455	Efficacy and Safety of Dupilumab Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03861455	A1
131	Nct04244006	A Pilot Study of the Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Placebo in Patients With Netherton Syndrome	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04244006	A1
132	Nct03293030	Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03293030	A5
133	Nct03667014	The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03667014	A5
134	Nct04362501	Efficacy of Dupilumab for Patients With Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps (CRSsNP)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04362501	A1
135	Jprn-Umin000038675	Observation of changes in ocular findings before and after the use of the IL-4 and 13 antibody preparation dupilumab	2019	https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044085	A1
136	Nct03884842	Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma.	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03884842	A1
137	Nct03411837	Dupilumab Phase 4 Study	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03411837	A5
138	Nct03679676	Clinical Study Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03679676	A1
139	Jprn-Umin000036256	Indirect comparison of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma	2019	https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041299	A3

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
140	Nct04276623	Identifying Atopic Dermatitis Patients at Risk for Developing Conjunctivitis During Dupilumab Treatment	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276623	A3
141	Nct04442256	Effect of Dupilumab on Aspirin Intolerance	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04442256	A3
142	Nct04380038	Viral Infection in Asthma (VIA) Study	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04380038	A1
143	Nct03358693	Anti-cytokine Signatures in Inflammatory Skin Disease	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03358693	A1
144	Nct04502966	Grass Pollen Immunotherapy Plus Dupilumab for Tolerance Induction	2020	https://Clinicaltrials.gov/show/NCT04502966	A1
145	Euctr2019-002036-90-De	Study to test effectiveness and safety of the drug Dupilumab in patients with localized scleroderma	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002036-90	A1
146	Nct04502862	Dupilumab Asthma Sleep Study	2020	https://Clinicaltrials.gov/show/NCT04502862	A1
147	Nct04462055	Effectiveness of Dupilumab in Food Allergic Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04462055	A1

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-158 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 4-158 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die JAIN Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Testung der Überlegenheit von Baricitinib 4 mg + TCS oder Baricitinib 2 mg + TCS gegenüber Placebo + TCS hinsichtlich des EASI 75-Ansprechens in Woche 16 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die zuvor auf eine Behandlung mit Ciclosporin versagt haben (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) oder eine Kontraindikation gegenüber Ciclosporin aufweisen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie.</p> <p>Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:2:1 (Placebo + TCS oder Baricitinib 1 mg + TCS oder Baricitinib 2 mg + TCS oder Baricitinib 4 mg + TCS) zu Baseline.</p> <p>IWRS gestützte Dosisanpassung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², welche in den Baricitinib 4 mg + TCS-Arm randomisiert wurden, erhalten die Baricitinib 2 mg Dosis.</p> <p><u>Studienphasen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Periode 1: Screening und Baseline (-8 bis -35 Tage vor Visite 2) • Periode 2: doppelblinde placebokontrollierte Behandlungsphase (52 Wochen; Visite 2 bis 14) • Periode 3: doppelblinde Langzeit-Verlängerungsphase (52 Wochen; Visite 14 bis Visite 22) • Periode 4: Überbrückungs-Verlängerungsphase (bis zu 96 zusätzliche Wochen) • Periode 5: Post-Treatment Follow-Up (4 Wochen; Visite 801)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen in JAIN (a):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme des Baricitinib 2 mg + TCS-Arms in die primäre Fragestellung. • Geografische Region wurde als Stratifizierungsfaktor eingeführt, um die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilnahme zusätzlicher Länder an der Studie zu berücksichtigen.</p> <p>Relevante Änderung in JAIN (b):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des sekundären Endpunkts von ursprünglich mittlerer zu prozentualer Änderung des EASI Scores. <p>Relevante Änderung in JAIN (c):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlegung der wesentlichen sekundären Endpunkte EASI 75- und vIGA (0; 1)-Ansprechen von Woche 52 auf Woche 24, um für den Typ-I-Fehler zum primären Datenbankschluss zu kontrollieren, sodass alle statistischen Tests der grafischen Testprozedur dann stattfanden, wenn alle Patienten die Woche 24 Visite abgeschlossen hatten. • EASI 75- und vIGA (0; 1)-Ansprechen in Woche 52 wurden als „andere“ sekundäre Endpunkte festgelegt, aufgrund des antizipierten Auftretens interkurrenter Ereignisse. • Hinzufügen der prozentualen Änderung im Itch NRS Score und des Anteils der Patienten mit einer Reduktion des Itch NRS ($\geq 4,0$), jeweils bis bzw. in Woche 24, als andere sekundäre Endpunkte, um eine Harmonisierung mit anderen sekundären Endpunkten zu Woche 24 herzustellen. • Hinzufügen des EASI 75-Ansprechens in Woche 4 als anderer sekundärer Endpunkt, um eine Harmonisierung mit dem vIGA (0; 1)-Ansprechen in Woche 4 herzustellen. <p>Relevante Änderung in JAIN (d):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue Festlegung des EASI 75-Ansprechens in Woche 16 als primärer Endpunkt und des vIGA (0; 1)-Ansprechens in Woche 16 als wesentlicher sekundärer Endpunkt: Die verfügbaren Daten aus dem Baricitinib Studienprogramm zeigten, dass die statistische Power, auf das EASI 75-Ansprechen zu testen, höher war als für das vIGA (0; 1)-Ansprechen. Daher wurde die Reihenfolge der Testprozedur entsprechend geändert, um den Multiplizitäts-Testansatz zu optimieren. • Aktualisierung der Berechnung der statistischen Teststärke im Zuge der Festlegung des neuen primären Endpunkts.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Relevante Änderung in JAIN (e): <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer überbrückenden Studienperiode zwischen Periode 3 und 4, um zusätzliche Sicherheitsdaten zu gewinnen, und um den Patienten die Möglichkeit zu geben, die Baricitinib-Behandlung so lange fortzusetzen, bis die Zulassung erfolgt ist.
4	Probanden / Patienten	Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die ein Therapieversagen auf Ciclosporin aufwiesen (unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit) oder Kontraindikation ggü. Ciclosporin hatten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • Männer oder nicht-schwangere, nicht-stillende Frauen. • Diagnose einer atopischen Dermatitis gemäß American Academy of Dermatology (Guidelines of care for the management of AD), welche mindestens 12 Monate vor Screening gestellt wurde. • Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis, welche alle der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> - EASI Score ≥ 16 zum Screening (Visite 1) und zur Randomisierung (Visite 2) - vIGA Score ≥ 3 zum Screening (Visite 1) und zur Randomisierung (Visite 2) - ≥ 10% BSA zum Screening (Visite 1) und zur Randomisierung (Visite 2) • Dokumentierte Vorgeschichte (durch Arzt oder Prüfarzt) eines unzureichenden Ansprechens auf topische Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten vor Screening, definiert als: Nicht-Erreichen einer zufriedenstellenden Krankheitskontrolle (z.B. vIGA ≤ 2) nach mindestens 4-wöchiger Anwendung zumindest eines mittelstark wirksamen TCS oder nach für das Produkt empfohlener maximaler Anwendungsdauer (z.B. 14 Tage für sehr stark wirksame TCS), je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist. • Dokumentierte Vorgeschichte (durch Arzt oder Prüfarzt) für einen der folgenden Punkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Medizinische Kontraindikation für Ciclosporin: <ul style="list-style-type: none"> ○ Überempfindlichkeit ggü. dem aktiven Wirkstoff oder den Hilfsstoffen. ○ Krankheiten (z.B. unkontrollierter Bluthochdruck unter Medikation). ○ Anwendung gemäß Protokoll verbotener Begleittherapien: Produkte, die Hypericum perforatum enthalten, Arzneimittel, die Substrate von CYP3A4, des Multidrug Efflux Transporters P-Glycoprotein und des OATP sind. ○ Erhöhte Empfindlichkeit ggü. Ciclosporin-induzierter renaler Schäden und Leberschäden oder erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen. - Unverträglichkeit und/oder inakzeptable Toxizität ggü. Ciclosporin. - Unzureichendes Ansprechen auf Ciclosporin, definiert als Nicht-Erreichen einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität innerhalb einer 6-wöchigen Ciclosporin-Behandlung (2,5 – 5 mg/kg/Tag) oder als Notwendigkeit einer Ciclosporin-Dosis von > 5 mg/kg/Tag oder als eine über die in der Fachinformation angegebene, hinausgehende Dauer der Behandlung (> 1 Jahr). • Einverständnis, die folgenden Arzneimittel mindestens vier Wochen vor Randomisierung (Visite 2) und während der Studie abzusetzen, falls nicht anders spezifiziert: <ul style="list-style-type: none"> - Orale, systemische Kortikosteroide. - Systemische Immunmodulatoren, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin. - Sedierende, systemische Antihistaminika, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Alimemazin, Chlorphenamin, Clemastin, Cyproheptadin, Diphenhydramin,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hydroxyzin, Ketotifen und Promethazin während Periode 1 und 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sedierende Antihistaminika können während Periode 3 und 4 angewendet werden. Anmerkung: Patienten können neuere, weniger sedierende Antihistaminika (z.B. Fexofenadin, Loratadin, Cetirizin) während der gesamten Studie anwenden. - Jegliche andere systemische Therapie für die Behandlung der atopischen Dermatitis oder die Symptome der atopischen Dermatitis (zugelassene oder off-label Anwendung). - UV-Therapie, einschließlich therapeutische Phototherapie (Psoralen plus Ultraviolett A, Ultraviolett B, Excimerlaser) sowie Eigenbenutzung von Solarien <ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis, die folgenden Arzneimittel mindestens zwei Wochen vor Randomisierung (Visite 2) abzusetzen: <ul style="list-style-type: none"> - TCS oder topische Immunomodulatoren (z.B. Tacrolimus oder Pimecrolimus). Anmerkung: niedrig und mittelstarkwirksame TCS können als Hintergrundtherapie bei Bedarf ab Visite 2 angewendet werden. - Topischer PDE-4-Inhibitor (Crisaborol) • Tägliche Anwendung von Emollients für mindestens 14 Tage vor Randomisierung und Einverständnis, die Emollients täglich während der gesamten Behandlungsphase anzuwenden. <p>Hauptausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese einer anderen begleitenden Hauterkrankung oder gegenwärtige andere begleitende Hauterkrankung (z.B. Psoriasis oder Lupus Erythematodes). • Patienten hatten gemäß Prüfarzt oder behandelndem Arzt signifikante Nebenwirkungen unter TCS (z.B. Unverträglichkeit ggü. der Behandlung, Überempfindlichkeitsreaktionen, signifikante Hautatrophie, systemische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirkung), die eine weitere Anwendung verhindern würden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes in der Vergangenheit oder derzeit eine erythrodermische, refraktäre oder instabile Hauterkrankung hatten bzw. haben, die häufige Hospitalisierung und/oder IV-Behandlungen von Hautinfektionen erfordern, welche mit der Teilnahme an der Studie interferieren würden. • Vorgeschichte eines Ekzema herpeticum innerhalb von 12 Monaten vor Screening. • Vorgeschichte von zwei oder mehr Episoden eines Ekzema herpeticum in der Vergangenheit. • Patienten, die mit folgenden Therapien behandelt wurden: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonale Antikörper (z.B. Ustekinumab, Omalizumab, Dupilumab) weniger als fünf Halbwertszeiten vor Randomisierung. - Jegliche orale JAK-Inhibitoren (z.B. Tofacitinib, Ruxolitinib) weniger als vier Wochen vor Randomisierung. - Jegliche parenterale Verabreichung von Kortikosteroiden (intramuskulär oder IV-Injektion) innerhalb von zwei Wochen vor Studieneintritt (Visite 1) oder innerhalb von sechs Wochen vor geplanter Randomisierung (Visite 2) oder Erfordernis parenteraler Kortikosteroid-Injektionen während der Studie erwartet. - Intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen innerhalb von zwei Wochen vor Studieneintritt (Visite 1) oder innerhalb von sechs Wochen vor geplanter Randomisierung (Visite 2). Anmerkung: Intranasale Verabreichung von Steroiden oder Inhalation von Steroiden waren während der Studie erlaubt. - Probenecid zur Zeit der Randomisierung (Visite 2), welches während der Studie nicht abgesetzt werden konnte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle oder kürzliche schwerwiegende bakterielle, virale oder parasitäre Infektion.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie ist Eli Lilly and Company.</p> <p>Diese Studie wird in 14 Zentren in Österreich, Belgien, Brasilien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Schweiz und Großbritannien durchgeführt.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Alle folgenden Angaben beziehen sich primär auf die Studienperiode 2 (doppelblinde placebokontrollierte Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 52).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg + TCS-Arm: Baricitinib 4 mg, Placebo 1 mg und Placebo 2 mg, jeweils einmal täglich • Baricitinib 2 mg + TCS-Arm: Baricitinib 2 mg, Placebo 1 mg und Placebo 4 mg, jeweils einmal täglich • Baricitinib 1 mg + TCS-Arm: Baricitinib 1 mg, Placebo 2 mg und Placebo 4 mg, jeweils einmal täglich • Placebo + TCS-Arm: Placebo 1 mg, Placebo 2 mg und Placebo 4 mg, jeweils einmal täglich <p><u>IWRS gestützte Dosisanpassung</u> (für Patienten mit Nierenfunktionsstörung): Patienten mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m², welche in den Baricitinib 4 mg + TCS-Arm randomisiert wurden, erhalten die Baricitinib 2 mg Dosis.</p> <p><u>Patientenindividuelles Therapieregime in allen Behandlungsarmen:</u></p> <p>Hintergrundtherapie und Rescue Therapie (vereinfachend TCS abgekürzt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundtherapie von aktiven Läsionen: mittelstark wirksame TCS, Tacrolimus oder anderes TCNI und topischer PDE-4-Inhibitor • Rescue Therapie (falls Hintergrundtherapie nicht ausreichend): stark/sehr stark wirksame TCS, UV-Therapie, systemische Therapie. <p>Tägliche Anwendung von Emollients.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	<u>Primärer Endpunkt:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit EASI 75-Ansprechen in Woche 16. <p><u>Wesentliche sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erreichen eines vIGA 0 oder 1 und einer ≥ 2 Punkte Verbesserung in Woche 16. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines vIGA 0 oder 1 und einer ≥ 2 Punkte Verbesserung in Woche 24. • Anteil der Patienten mit einem EASI 90-Ansprechen in Woche 16. • Prozentuale Veränderung des EASI Scores zu Woche 16 ggü. Baseline • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75-Ansprechen in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Itch NRS Scores um ≥ 4 Punkte in Woche 16, 4, 2 und 1. • Veränderung des ADSS Item 2 Scores zu Woche 16 und 1, jeweils ggü Baseline. • Veränderung des Skin Pain NRS Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. <p><u>Andere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erreichen eines vIGA 0 oder 1 und einer ≥ 2 Punkte Verbesserung in Woche 4 und Woche 52. • Anteil der Patienten mit einem EASI 75-Ansprechen in Woche 4. • Anteil der Patienten mit einem EASI 75-Ansprechen in Woche 52. • Anteil der Patienten mit einem EASI 50-Ansprechen in Woche 16. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines vIGA 0 in Woche 16. • Veränderung des SCORAD zu Woche 16 ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90-Ansprechen in Woche 16. • Veränderung der BSA zu Woche 16 ggü. Baseline. • Anteil der Patienten, die Hautinfektionen entwickeln und Antibiotika-Behandlung benötigen, bis Woche 16. • Anzahl der Tage ohne Hintergrundtherapie bis Woche 16. • Menge (in Gramm) der angewendeten Hintergrundtherapie bis Woche 16.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des Itch NRS Scores zu Woche 52, 16, 4 und 1, jeweils ggü. Baseline. • Veränderung des POEM Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. • Veränderung des PGI-S-AD Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. • Veränderung des DLQI Total Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. • Veränderung des WPAI-AD Total Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. • Veränderung des EQ-5D-5L Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. <p><u>Geplante exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erreichen eines $EASI \leq 7$ in Woche 16. • Veränderung des EASI Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines $SCORAD \leq 25,0$ in Woche 16. • Veränderung des SCORAD Scores zu Woche 16 ggü. Baseline. • Zeit bis zur ersten Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$). • Zeit bis zum ersten Erreichen eines vIGA (0; 1). • Zeit bis zum ersten EASI 75-Ansprechen. • Veränderung des ADSS (Item 1) Scores zu Woche 1 und Woche 16 ggü. Baseline. • Veränderung des ADSS (Item 3) Scores zu Woche 1 und Woche 16 ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSS (Item 1) Scores ($\geq 1,0$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSS (Item 2) Scores ($\geq 2,0$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSS (Item 3) Scores ($\geq 1,5$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSS (Item 3) Scores ($\geq 1,0$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit Reduktion in der Skin Pain NRS ($\geq 4,0$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI Total Score ($\geq 4,0$) in Woche 16.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI Total Score ($\geq 5,0$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im POEM ($\geq 3,4$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im POEM ($\geq 4,0$) in Woche 16. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$ in Woche 16. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$ in Woche 16. <p>Die folgenden explorativen Endpunkte wurden der Liste von Analysen vor Entblindung der Studie hinzugefügt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im POEM ($\geq 4,0$) in Woche 24. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Angst $< 8,0$ in Woche 24. • Anteil der Patienten mit Erreichen eines HADS Subscores für Depression $< 8,0$ in Woche 24. • Veränderung des ADSS (Item 2) Scores zu Woche 24 ggü. Baseline. • Veränderung des DLQI Total Scores zu Woche 24 ggü. Baseline. • Veränderung des POEM Scores zu Woche 24 ggü. Baseline. • Anteil der Patienten mit EASI 50-Ansprechen in Woche 24. • Anteil der Patienten mit EASI 90-Ansprechen in Woche 24. • Anteil der Patienten mit SCORAD 75-Ansprechen in Woche 24. • Prozentuale Veränderung des EASI Scores zu Woche 24 ggü. Baseline. • Veränderung des SCORAD Scores zu Woche 24 ggü. Baseline. • Veränderung des BSA zu Woche 24 ggü. Baseline. • Antibiotikums-behandlungsbedürftige Infektionen der Haut in Woche 24.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Tage und Anteil der Zeit ohne Anwendung von Hintergrund TCS bis Woche 24. • Menge der benutzten Hintergrund TCS bis Woche 24.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mit Amendment (d) wurde das EASI 75-Ansprechen in Woche 16 als neuer primärer Endpunkt und entsprechend das vIGA (0; 1)-Ansprechen in Woche 16 als wesentlicher sekundärer Endpunkt festgelegt.</p> <p>Die verfügbaren Daten aus dem Baricitinib-Studienprogramm zeigten, dass die statistische Power, auf das EASI 75-Ansprechen zu testen, höher war als für das vIGA (0; 1)-Ansprechen. Daher wurde die Reihenfolge der Testprozedur entsprechend geändert, um den Multiplizitäts-Testansatz zu optimieren.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Studienpopulationsgröße betrug 500 Patienten.</p> <p>Die geplante Studienpopulationsgröße gewährleistet eine Teststärke von > 90%, um einen absoluten Unterschied von ca. 25% zwischen dem Baricitinib 4 mg + TCS- und dem Placebo + TCS-Arm sowie dem Baricitinib 2 mg + TCS- und dem Placebo + TCS-Arm mittels Chi²-Test zu detektieren (2-seitiges Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,025$ und Annahme einer Ansprechrate unter Placebo von 20% hinsichtlich des primären Endpunkts).</p> <p>Die Annahmen beruhen auf Daten der Phase 3 JAIY Studie.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>In Periode 2 fand nach 24 Wochen eine geplante Interimsanalyse mit Datenbankschluss am 28. November 2019 statt.</p> <p>Der Prüfarzt oder Lilly behielten sich eine vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme von Patienten vor. Lilly behielt sich einen Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen, Sicherheitsgründen, zulassungstechnischen Gründen oder sonstigen Gründen im Einklang mit anwendbaren Gesetzen und Vorschriften sowie den Regelungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) vor. Eine detaillierte Darstellung der Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch findet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sich im Studienprotokoll unter Abschnitt 8.2.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm folgte einer computergenerierten Zufallssequenz über ein IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:2:1 (Placebo + TCS oder Baricitinib 1 mg + TCS oder Baricitinib 2 mg + TCS oder Baricitinib 4 mg + TCS) zu Baseline. IWRS gestützte Dosisanpassung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² , welche in den Baricitinib 4 mg + TCS-Arm randomisiert wurden, erhielten die Baricitinib 2 mg Dosis. Patienten wurden nach geografischer Region und Krankheitsschwere (vIGA 3 vs. vIGA 4) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verwendung der IWRS, um jedem Patienten die Prüfmedikation doppelverblindet zuzuteilen. Die Zuordnung wurde durch Eingabe einer Nummer, welche auf der Verpackung der Prüfmedikation aufgedruckt war, durch das Studienpersonal des Prüfzentrums in das IWRS bestätigt. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten Patienten Baricitinib typgleiche Placebo Tabletten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten: verblindet b) Behandler: verblindet c) Endpunkterheber: verblindet Verblindung erfolgte mittels IWRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten erhielten Baricitinib 1 mg, 2 mg und 4 mg oder typgleiche Placebo Tabletten zur oralen Anwendung.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Hauptanalyse binärer Wirksamkeitsvariablen erfolgte mittels logistischer Regression mit Termen für Krankheitsschwere (vIGA) zu Baseline, Baseline-Wert und Behandlung.</p> <p>Für die Hauptanalyse kontinuierlicher Variablen wurde ein Modell mit gemischten Effekten (MMRM) verwendet. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Krankheitsschwere (vIGA) zu Baseline, Visite und Interaktion Behandlung mit Visite als feste kategorische Effekte, und Baseline-Wert und Interaktion Baseline-Wert mit Visite als feste kontinuierliche Effekte.</p> <p>Mittels Fisher's Exakt Test wurden Behandlungsarm-Unterschiede für den Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen getestet.</p> <p>Ereigniszeitanalysen wurden mittels der kumulativen Inzidenzfunktion mit beobachtbaren Werten durchgeführt. Die Zeit des ersten Auftretens des Ereignisses vor potenzieller Rescue Therapie wurde gewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für folgende Endpunkte waren gemäß statistischem Analyseplan Subgruppen-Auswertungen vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Erreichen eines vIGA 0 oder 1 und einer ≥ 2 Punkte Verbesserung in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einem EASI 75-Ansprechen in Woche 16. • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Itch NRS Scores um ≥ 4 Punkte in Woche 16. <p>Die prädefinierten Subgruppen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 bis < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) • Körpergewicht zu Baseline (< 60 kg vs. ≥ 60 bis < 100 kg vs. ≥ 100 kg) • BMI zu Baseline (< 25 kg/m² vs. ≥ 25 bis < 30 kg/m² vs. ≥ 30 kg/m²) • Ethnie (amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder weitere pazifische Inselbewohner vs. weiß vs. mehrere Ethnien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht-hispanisch) • Nierenfunktion zu Baseline (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² vs. eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) • Region (Europa vs. Japan vs. Rest der Welt) • Spezifische Region (Europa vs. Andere) • Spezifische Länder (Japan vs. Andere) • Vorherige Therapie mit TCNI (ja vs. Nein) • Vorherige systemische Therapie (ja vs. Nein) • Krankheitsschwere zu Baseline (vIGA 3 vs. vIGA 4)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: 463 Patienten: ITT Population: 463 Patienten Placebo + TCS: 93 Patienten Baricitinib 1 mg + TCS: 93 Patienten Baricitinib 2 mg + TCS: 185 Patienten Baricitinib 4 mg + TCS: 92 Patienten b) Safety Population: 462 Patienten: Placebo + TCS: 93 Patienten Baricitinib 1 mg + TCS: 93 Patienten Baricitinib 2 mg + TCS: 184 Patienten Baricitinib 4 mg + TCS: 92 Patienten c) ITT Population: 463 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abbruchgründe bis Woche 24, n Placebo + TCS: Unerwünschtes Ereignis: 2 Unzureichende Wirksamkeit: 25 Patientenwunsch: 5 Andere: 0 Baricitinib 1 mg + TCS: Unerwünschtes Ereignis: 0 Unzureichende Wirksamkeit: 15 Patientenwunsch: 3 Andere: 3 Baricitinib 2 mg + TCS: Unerwünschtes Ereignis: 5 Unzureichende Wirksamkeit: 23 Patientenwunsch: 0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere: 3 Baricitinib 4 mg + TCS: Unerwünschtes Ereignis: 1 Unzureichende Wirksamkeit: 12 Patientenwunsch: 1 Andere: 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 15. Mai 2018. Datenbankschluss für Woche 24- Interimsanalyse: 28. November 2019.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch laufend.
<p>AD: atopische Dermatitis; ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; CYP: Cytochrom P450; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate; EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimensions, 5 Level; GCP: Good Clinical Practice; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; IV: intravenös; IWRS: Interactive Web Response System; JAK: Januskinase; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; NRS: Numeric Rating Scale; PDE-4: Phosphodiesterase Typ 4; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; OATP: organisches Anionentransporterprotein; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); UV: ultraviolett; vIGA: Validated Investigator's Global Assessment Score; WPAI-AD: Work Productivity and Activity Impairment – Atopic Dermatitis.</p> <p>A: nach CONSORT 2010.</p>		

Tabelle 4-159 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der JAIN Studie

	Periode 1: Screening	Periode 2: Doppelblinde Behandlungsphase										Periode 3	Periode 4	ET ^a	PTFU
Woche ab Randomisierung	Tag -8 bis -35	0	1	2	4	8	12	16	20	24	32 – 48	52 – 104	120 – 200	Variabel	204
EASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	[11]	[11]	[11]	X	[11]
SCORAD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	
POEM	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	
ADSS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X ^b	
PGI-S-AD	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X ^b	
Itch NRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X ^b	
Skin Pain NRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X ^b	
HADS	X	X	X	X	X	X	X	X		X				X	
EQ-5D		X	X	X	X	X	X	X		X				X	
SF-36		X			X	X	X	X		X				X	
DLQI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; ET: Early Termination; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HADS: Hospital Anxiety Depression Scale; NRS: Numeric Rating Scale; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; PTFU: Post-Treatment Follow-Up; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey.
a: Falls Patienten vor Woche 200 frühzeitig aus der Studie ausscheiden, sollte die Early Termination Visite durchgeführt werden.
b: Trifft nur für Visiten vor Woche 68 zu.
Es sind nur die Erhebungszeitpunkte für die Nutzenbewertung relevanten Variablen und der relevante Zeitraum der doppelblinden Behandlungsphase von Woche 0 bis Woche 24 dargestellt (für weitere Informationen siehe [38]).
Die folgenden Erhebungen sollten abgeschlossen sein, bevor klinische Untersuchungen an Tagen der Studienvsiten durchgeführt wurden: Itch NRS, Skin Pain NRS, ADSS, PGI-S-AD, POEM, DLQI, HADS, EQ-5D und SF-36.

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

Der Flow-Chart der JAIN Studie ist für den Woche 24-Zeitpunkt (Datengrundlage für die Ableitung des medizinischen Nutzens von Baricitinib) in Anhang 4-G-Abbildung 4-1 und für den Woche 16-Zeitpunkt (Datengrundlage für den indirekten Vergleich) in Anhang 4-G-Abbildung 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Cafe Studie (Dupilumab-Fremdstudie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Vergleich zu Placebo, mit Begleittherapie durch TCS in allen Behandlungsarmen, bei erwachsenen Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, die nicht ausreichend auf Ciclosporin ansprechen, die gegenüber Ciclosporin intolerant sind oder dieses aus anderen medizinischen Gründen nicht erhalten dürfen/können.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase 3 Studie Randomisierte Zuteilung in die Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Haupteinschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis (gemäß den Consensus Criteria der American Academy of Dermatology), für die eine Behandlung mit potenten TCS indiziert ist. • EASI-Score ≥ 20 bei der Screening- und Baseline-Visite. Eine einzige Neubewertung des EASI-Score ist innerhalb von 48 Stunden zulässig, falls der EASI-Score der ersten Bewertung entweder 18 oder 19 ist. • IGA ≥ 3 (auf der IGA-Skala von 0 bis 4) bei der Screening- und Baseline-Visite.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 10\%$ von AD betroffener Körperoberfläche bei der Screening- und Baseline-Visite. • Durch einen Arzt dokumentierte Vorgeschichte von entweder: <ul style="list-style-type: none"> - Keine vorherige Ciclosporin-Behandlung und derzeit nicht geeignet für eine Ciclosporin-Behandlung aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> Medizinischen Kontraindikationen (z.B. unkontrollierte Hypertonie bei Medikation) oder Verwendung von unzulässiger Begleitmedikationen (z.B. Statine, Digoxin, Makrolid-Antibiotika, Barbiturate, Medikamente gegen Anfälle, nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel, Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, Johanniskraut etc.) oder Erhöhter Anfälligkeit für Ciclosporin-induzierte Nierenschäden (erhöhtes Kreatinin) und/oder Leberschäden (erhöhte Leberwerte) oder Erhöhtem Risiko für schwere Infektionen oder Überempfindlichkeit gegenüber Ciclosporin Wirk- oder Trägerstoffe - Vorherige Ciclosporin-Behandlung und die Ciclosporin-Behandlung sollte nicht fortgesetzt werden oder wiederaufgenommen werden aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> Intoleranz und/oder inakzeptabler Toxizität (z.B. erhöhtes Kreatinin, erhöhte Leberwerte, unkontrollierte Hypertonie, Parästhesie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hypertrichose etc.) oder Unzureichender Reaktion auf Ciclosporin (definiert als symptomatischer Schub nach Wechsel einer maximal sechs Wochen dauernden hohen Dosis [5 mg/kg/Tag] zu einer Erhaltungstherapie [2-3 mg/kg/Tag] oder nach mindestens 3 Monaten Erhaltungstherapie) <ul style="list-style-type: none"> Symptomatischer Schub ist definiert als Anstieg der Anzeichen und/oder Symptome, die zu einer Eskalation führen (einer Erhöhung der Dosis, ein Umstieg auf eine höhere TCS-Potenzklasse oder ein weiteres

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>systemisches nicht-steroidales immunsuppressives Arzneimittel) oder Benötigter Ciclosporin-Dosis > 5 mg/kg/Tag oder einer Behandlungsdauer länger als in der Fachinformation angegeben (> 1 Jahr).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte jüngere Geschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite) von unzureichender klinischer Antwort auf die Behandlung mit TCS <ul style="list-style-type: none"> - Unzureichende klinische Antwort ist definiert als Nicht-Erreichen und Nicht-Aufrechterhalten der Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (vergleichbar mit IGA 0 = clear bis 2 = leicht) trotz täglicher Behandlung mit mittelstark bis stärker wirksamen TCS (± TCNI soweit erforderlich) für mindestens 28 Tage oder die für das Produkt empfohlene maximale Dauer (z.B. 14 Tage für sehr stark wirksame TCS), je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist. • Zweimal tägliche Verwendung einer stabilen Dosis Emollients für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite (Hinweis: Zu Einschränkungen in Bezug auf Emollients siehe Ausschlusskriterium Nr. 8). <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer einer vorherigen klinischen Studie mit Dupilumab. • Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von acht Wochen oder fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Screening, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Überempfindlichkeit und/oder Intoleranz gegen Kortikosteroide oder gegen andere Bestandteile der in der Studie verwendeten TCS Produkte. • Systemisches Ciclosporin, systemische Kortikosteroide oder Phototherapie innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite und Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Janus-Kinase-Inhibitoren innerhalb von acht Wochen vor der Screening-Visite. • Behandlung mit einem TCNI innerhalb von einer Woche vor dem Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit folgenden Biologika: <ul style="list-style-type: none"> - Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rituximab, innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite oder bis zum Erreichen einer normalen Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist - Andere Biologika innerhalb von fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen vor der Screening-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Bei der Baseline-Visite $\geq 30\%$ der gesamten Läsionsfläche auf Bereichen mit dünner Haut, welche nicht mit mittelstark wirksamen TCS behandelt werden kann (z.B. Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche, Genitalbereiche, Bereiche mit Hautatrophie). • Beginn einer atopische Dermatitis-Behandlung mit verschreibungspflichtigen Emollienten oder Emollienten mit Zusätzen wie Ceramiden, Hyaluronsäure, Harnstoff oder Filaggrinabbauprodukten während der Screening-Phase (Patienten können weiterhin mit stabilen Dosen dieser Arzneimitteln behandelt werden, falls die Therapie vor der Screening-Visite begonnen wurde). • Aktive chronische oder akute Infektion, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb von zwei Wochen vor der Screening-Visite erfordert, oder oberflächliche Hautinfektionen innerhalb von einer Woche vor der Screening-Visite. • Bekannte oder vermutete Vorgeschichte einer Immunsuppression, einschließlich einer invasiven opportunistischen Infektion trotz Abklingen der Infektion; oder ungewöhnlich häufige, rezidivierende oder verlängerte Infektionen, beurteilt durch den Prüfarzt. • Vorhandensein eines der folgenden TB-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Ein positiver Tuberkulin-Hauttest bei der Screening-Visite - Ein positiver Blut-QuantiFERON®-TB oder T-Spot-Test bei der Screening-Visite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Röntgenaufnahme der Brust (posterior-anterior und laterale Ansichten) beim Screening oder innerhalb von drei Monaten vor der Screening-Visite (Radiologie-Bericht muss verfügbar sein) mit Ergebnissen, die konsistent zu vorherigen TB-Infektionen sind (einschließlich aber nicht beschränkt auf apikale Narbenbildung, apikale Fibrose oder multiple verkalkte Granulome). Dies schließt nicht die nicht verkäsenden Granulome ein. • HIV-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test bei Screening. • Positiver Test auf HBsAg, HBcAb oder HCV Ab bei der Screening-Visite. • Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von fünf Jahren vor dem Screening, abgesehen von einem komplett behandeltem Cervix Karzinom in situ, einem vollständig behandelten und abgeschlossenen nicht-metastasierenden Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut. • Diagnostizierte aktive endoparasitäre Infektionen; vermutetes oder hohes Risiko einer endoparasitären Infektion, es sei denn, klinische Untersuchungen und (wenn nötig) Laboruntersuchung schlossen eine aktive Infektion vor der Randomisierung aus. • Schwere Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Ungefähr 71 Studienzentren in Ländern, in denen Ciclosporin für die Behandlung der AD zugelassen ist.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screeningphase (2 Wochen)</u> Verwendung von TCS möglich</p> <p><u>Standardisierungsphase (2 Wochen):</u> Ab Tag -14 vor Randomisierung verwenden alle drei Behandlungsarme mittelstark wirksame TCS bis zum Ende der Behandlungsphase. Ab mindestens Tag -7 vor der Randomisierung verwenden alle drei Behandlungsarme mindestens zweimal täglich Emollientsien.</p> <p><u>Behandlungsphase (16 Wochen):</u> Dupilumab-Gruppe 1:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan an Tag 1 + QW 300 mg Dupilumab subkutan</p> <p>Dupilumab-Gruppe 2: Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan an Tag 1 + Q2W 300 mg Dupilumab subkutan; um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht</p> <p>Kontrollgruppe: Anfangsdosis Placebo subkutan + QW Verabreichung von Placebo subkutan</p> <p>Hintergrundtherapie: Verwendung von schwach und mittelstark wirksamen TCS. Q4W wirkungsbasierte Dosisanpassungen (tapering algorithm)</p> <p>Rescue Therapie: Die Rescue Therapie besteht aus stark wirksamen TCS, TCNI, systemischen Glukokortikosteroiden und systemischen nicht-steroidalen immunsuppressiven Arzneimitteln</p> <p><u>Follow-up-Phase (12 Wochen):</u> 12-wöchige Nachbeobachtung oder, bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer Open-Label-Extension-Studie</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von zwei Dosierungen Dupilumab im Vergleich zu Placebo, verabreicht mit begleitenden TCS, bei erwachsenen Patienten mit schwerer AD, die nicht ausreichend auf Ciclosporin ansprechen, die gegenüber Ciclosporin intolerant sind oder dieses aus anderen medizinischen Gründen nicht erhalten dürfen/können.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Dosierungen Dupilumab im Vergleich zu Placebo, verabreicht mit begleitenden TCS, bei erwachsenen Patienten mit schwerer AD, die nicht ausreichend auf Ciclosporin ansprechen, die gegenüber Ciclosporin intolerant sind oder dieses aus</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		anderen medizinischen Gründen nicht erhalten dürfen/können.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt sollen pro Behandlungsarm 110 Patienten randomisiert werden, davon etwa 70 Patienten in der mit Ciclosporin vorbehandelten Subgruppe und 40 Patienten in der Ciclosporin-naiven Subgruppe. Für den primären Endpunkt EASI 75 ergibt sich eine Power von 99% mit einer angenommenen EASI 75-Responderrate von 60,1% im Dupilumab-Arm und einer Responderrate von 26,4% im Kontrollarm. Die Annahmen der Responderraten des EASI 75 zu Woche 16 basieren auf der Studie R668-AD-1117.</p> <p>Das Signifikanzniveau ist 0,05 (2-seitig) unter Berücksichtigung der Multiplizität der zwei Vergleiche zwischen jeder der beiden Dupilumab-Dosierungsgruppen mit Placebo.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es ist keine Zwischenanalyse geplant.</p> <p>Jedoch wird eine 1-stufige Analyse durchgeführt, wenn der letzte Patient Woche 16 der Behandlung abgeschlossen hat, um die Einreichung der Studie bei der EMA zu beschleunigen. Auf Basis der 1-stufigen Analyse werden keine Entscheidungen über die Durchführung der Studie getroffen. Die Analyse des primären und der sekundären Endpunkte erfolgt in der finalen Analyse, deshalb besteht keine Notwendigkeit der Adjustierung des Signifikanzniveaus.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 vs. IGA 4). • Vorbehandlung mit Ciclosporin (keine CsA-Vorbehandlung und ungeeignet für eine CsA-Behandlung/CsA-Vorbehandlung, jedoch ungeeignet für eine Fortsetzung oder erneute CsA-Behandlung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientenummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angabe.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe wöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Full-Analysis-Set (FAS): Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Das FAS wird für die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen verwendet.</p> <p>Per Protokoll-Analysis-Set (PPS): Alle Patienten des FAS ohne schwere wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen</p> <p>Safety-Analysis-Set (SAF): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Das SAF wird für die Sicherheits-Analysen und die Analysen der Compliance/Administration der Behandlung verwendet.</p> <p>Fehlende Werte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Startdatum eines unerwünschten Ereignisses oder einer Begleitmedikation unvollständig ist oder fehlt, wird angenommen dass es nach Erhalt der Studienmedikation eingetreten ist, es sei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>denn, ein unvollständiges Datum (z.B. Monat und Jahr) zeigt deutlich, dass das Ereignis vor Erhalt der Studienmedikation eingetreten ist. Falls das teilweise fehlende Datum auf das gleiche Datum wie die Studienmedikation hinweist, dann wird das fehlende Datum durch das Datum der Studienmedikation imputiert, anderenfalls wird der fehlende Tag oder Monat durch den ersten Tag oder Monat imputiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es erfolgt keine Imputation für fehlende Labordaten, Elektrokardiogramm-Daten, Vitalparameter oder körperliche Untersuchungen. <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen.</p> <p>Der Vergleich der Patientenanteile mit erreichtem Zielkriterium EASI 75 wird mit der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (Adjustierungsvariablen: Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 vs. IGA 4) und Vorbehandlung mit Ciclosporin (ja/nein)). Patienten mit Verwendung der Rescue Therapie oder Studienabbruch werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse mittels der LOCF-Methode</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des EASI-Score zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung der BSA zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 und einer Reduktion von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des DLQI zu Woche 16 gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline • Patientenanteil mit EASI 75 zu Woche 16 für CsA-vorbehandelte Patienten • Mittlere TCS-Wochendosis während der Behandlungs-Phase • Veränderung des HADS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 50 (50% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) • Prozentuale Veränderung des GISS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 2 gegenüber Baseline <p><u>Andere Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung und prozentuale Veränderung beim EQ-5D zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten, die im PCS (Pruritus Categorical Scale) bei Woche 16 mit „kein Juckreiz“ oder „schwacher Juckreiz“ antworten • Anteil der Patienten, die im Patient Global Assessment of Disease Status bei Woche 16 mit „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“ antworten • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des SNOT-22 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Beurteilung von Krankheitstagen/ verpassten Schultagen <p>Für binäre sekundäre Endpunkte werden dieselben Analyse-Methoden verwendet wie für den primären Endpunkt. Patienten mit Studienabbruch werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgt mittels MMRM, um fehlende Werte zu berücksichtigen. Patienten mit Verwendung der Rescue Therapie werden als fehlend gewertet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse des MMRM mittels der LOCF-Methode und eines Pattern Mixture Model mit multipler Imputation.</p> <p>Um die Multiplizität zu berücksichtigen und die Typ-I-Fehlerrate zu kontrollieren, wird für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte eine hierarchische Testprozedur durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <p>Deskriptive Analyse der demografischen Daten.</p> <p>Deskriptive Analysen beinhalten bei stetigen Daten den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das Maximum und Minimum und die Anzahl der Patienten. Bei diskreten Daten werden die Anzahl der Patienten, die Häufigkeiten und Prozentzahlen dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es werden Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS und dem PPS (unterstützende Analyse) berechnet.</p> <p>Subgruppen, die für Wirksamkeits- und Sicherheits-Analysen herangezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 18-<40/≥ 40-<65/≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich/männlich) • Ethnische Herkunft: Hispanisch oder Latino (ja/nein) • Rasse (weiß/schwarz/asiatisch/andere) • Dauer der AD (<26 Jahre/≥ 26 Jahre) • Gewicht zu Baseline (<70 kg/≥ 70-<100 kg/≥ 100 kg) • Region (Ost-Europa und West-Europa) • Frühere Verwendung von systemischem CsA zur Behandlung der AD <p>Subgruppen, die nur für Wirksamkeits-Analysen herangezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<15/≥ 15-<25/≥ 25-<30/≥ 30) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3/IGA 4) • Baseline EASI (<25/≥ 25) • Baseline Peak NRS (<7/≥ 7) • Baseline BSA ($\geq 10\%$-$<30\%$/$\geq 30\%$-$<50\%$/$\geq 50\%$) • Baseline SCORAD Score (≤ 50/>50) • Frühere Verwendung von systemischem CsA zur Behandlung der AD • Frühere Verwendung von Azathioprin • Frühere Verwendung von Methotrexat

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte von Asthma (ja/nein) • Vorgeschichte von Nasenpolypen (ja/nein) • Vorgeschichte von allergischer Rhinitis (ja/nein) • Vorgeschichte einer Lebensmittelallergie (ja/nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> a) 107 b) 107 c) 107 <u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> a) 110 b) 110 c) 110 <u>Kontrollgruppe:</u> a) 108 b) 108 c) 108
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Januar 2016 Datenschnitt der primären Analyse: 5. Januar 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. Die Angaben in der Tabelle wurden aus der Referenz [39] im Wortlaut übernommen, allerdings mit geringfügigen redaktionellen Änderungen und Kürzungen.		

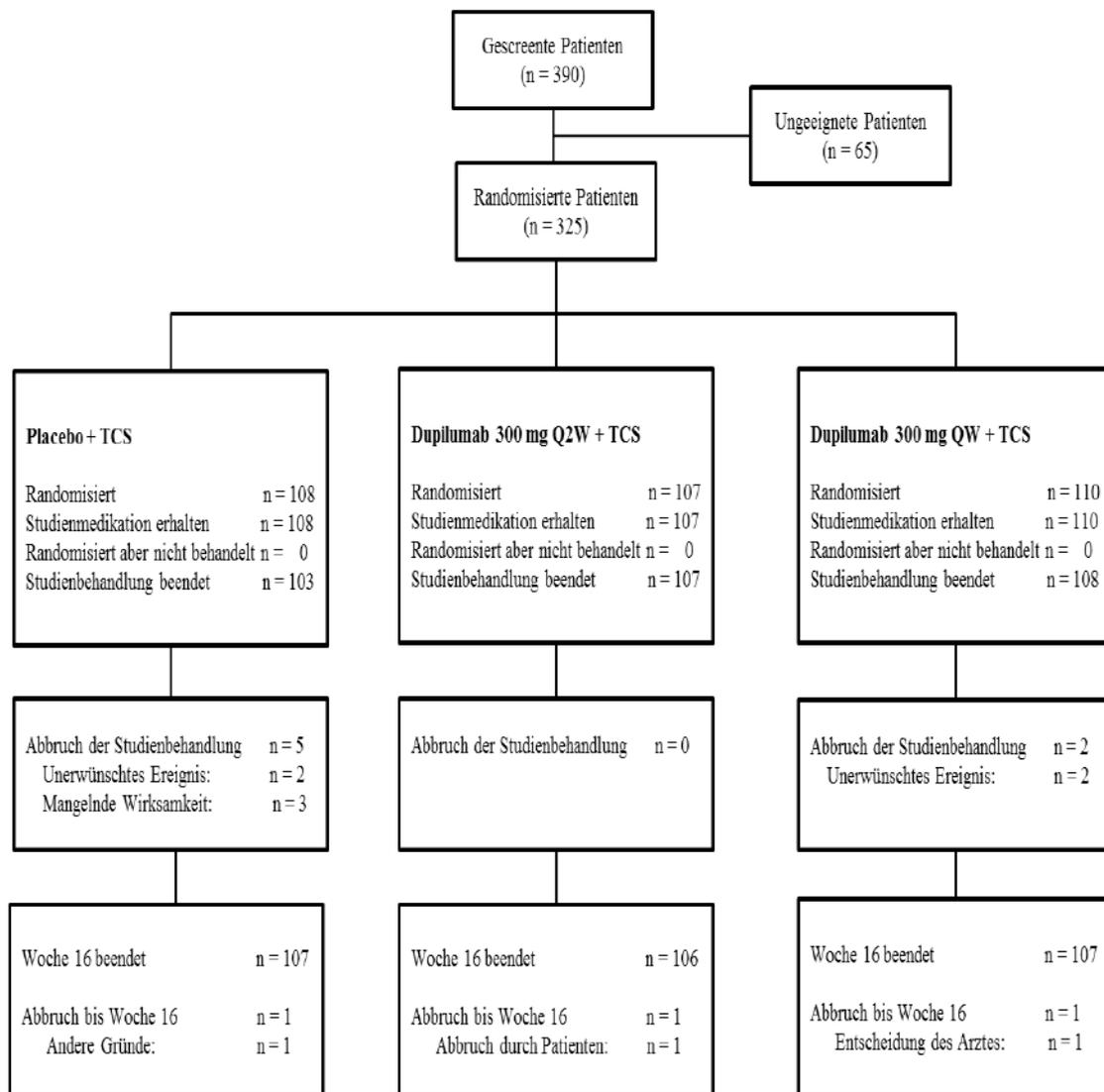


Abbildung 4-30: Patienten-Flow-Chart für die Cafe Studie

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 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die JAIN Studie

Studie: JAIN**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Eli Lilly and Company: Interim Clinical Study Report A Phase 3, Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine BREEZE-AD4 The analyses presented in this report are based on a database lock date of 20 December 2019.	A
Eli Lilly and Company: Protocol I4V-MC-JAIN(e) A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine BREEZE-AD4	B
Eli Lilly and Company: Statistical Analysis Plan I4V-MC-JAIN(d): A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Baricitinib in Combination with Topical Corticosteroids in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Have Experienced Failure to Cyclosporine or Are Intolerant to, or Have Contraindication to, Cyclosporine (BREEZE-AD4)	C

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A-C

Die Randomisierung erfolgte durch ein IWRS im Verhältnis 1:1:2:1. Die Patienten wurden nach geografischer Region und Krankheitsschwere (vIGA 3 vs.vIGA 4) stratifiziert.

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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**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 JAIN Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte und doppelblinde Phase 3 Studie. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingeschätzt, da die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, das ITT Prinzip sowie die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat umgesetzt wurden. Darüber hinaus erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor.

Die für diese Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt – JAIN Studie:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Endpunkt: EASI-Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.

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:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

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

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

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

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

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

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Endpunkt: Patientenberichtete Krankheitsschwere (PGI-S-AD)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

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

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

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

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Endpunkt: Ängstliche und depressive Symptomatik (HADS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Endpunkt: Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Endpunkt: Krankheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

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

A-C

Es handelt sich um eine doppelblind durchgeführte Studie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

Für die JAIN Studie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber sowie das ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts als niedrig eingestuft. Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Daten wurden gemäß der Anforderung des G-BA basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 24 ausgewertet.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Cafe Studie

Studie: Cafe

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018, Single Technology Appraisal Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [ID1048]	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Cafe Studie:

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 Cafe Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

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

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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt – Cafe Studie:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety-Analysis-Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EASI 75-Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand des Full-Analysis-Set (FAS), das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte anhand einer Analyse-Population, die ausschließlich Patienten mit einem Peak Pruritus NRS $\geq 4,0$ zu Baseline einschloss. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte anhand des Full-Analysis-Set (FAS), das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety-Analysis-Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

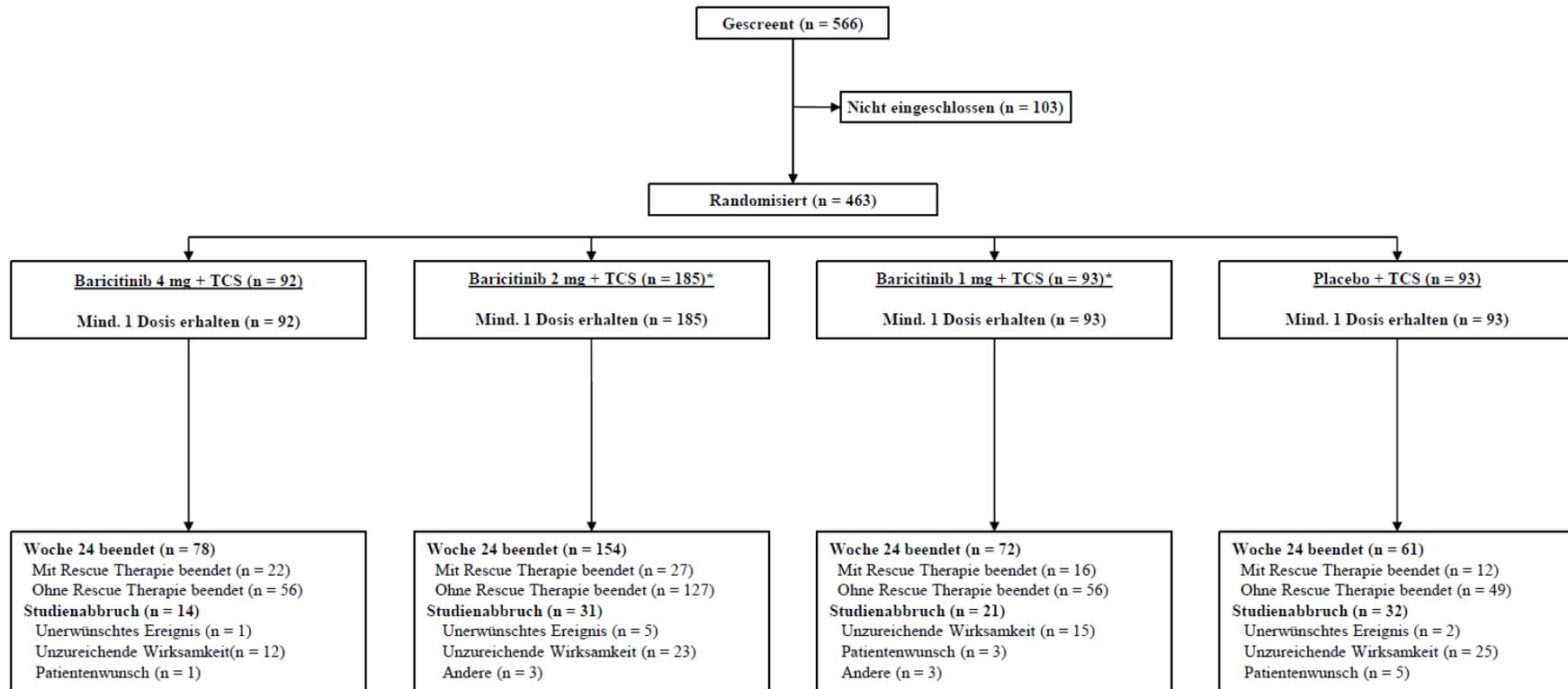
niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

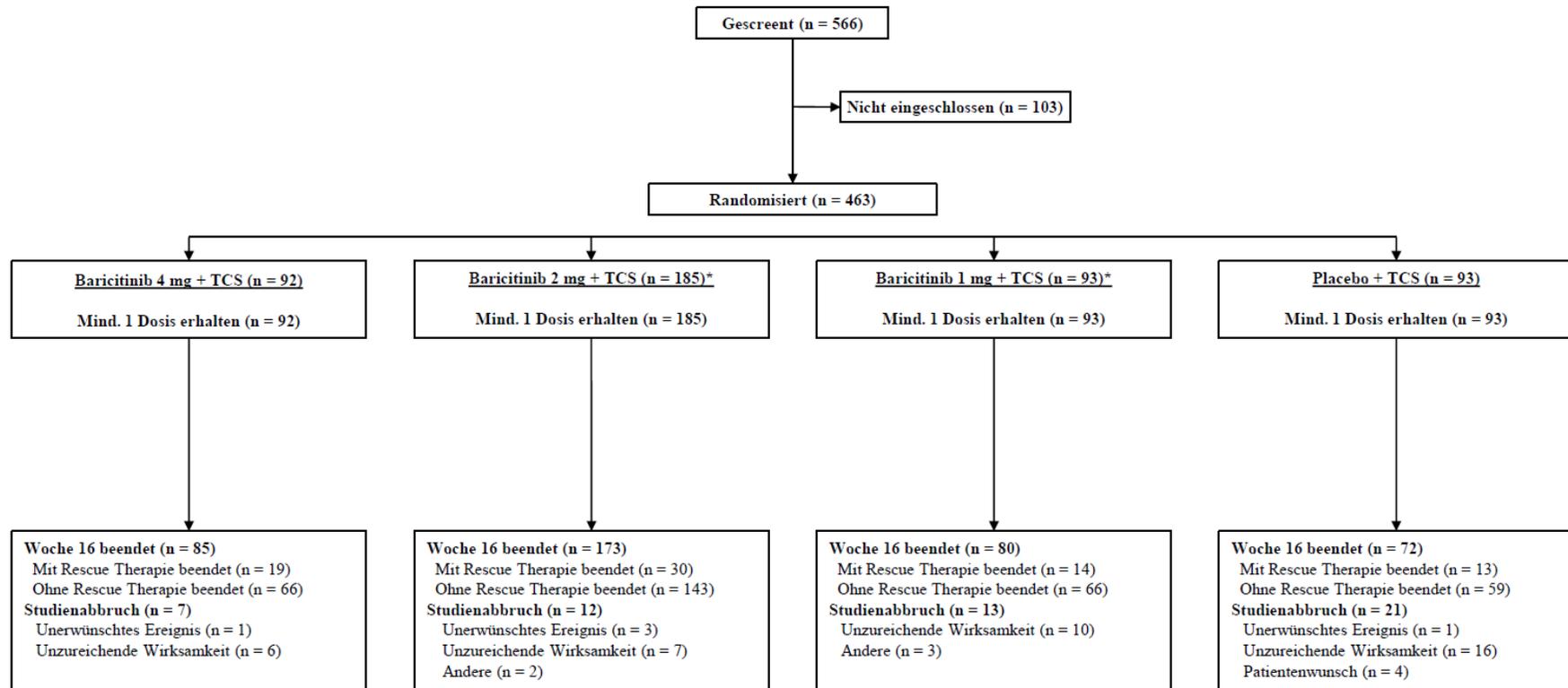
Anhang 4-G: Tabellen Anhang

Darstellung der Studienpopulation



* Keine gemäß Zulassung empfohlene Zieldosis

Anhang 4-G-Abbildung 4-1: Patienten-Flow-Chart für die JAIN Studie bis Woche 24



Anhang 4-G-Abbildung 4-2: Patienten-Flow-Chart für die JAIN Studie bis Woche 16

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-1: Übersicht der Anzahl der Patienten in den Subpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subpopulation	Baricitinib 4 mg + TCS-Arm n/N	Baricitinib 2 mg + TCS-Arm n/N	Baricitinib 1 mg + TCS-Arm n/N	Placebo + TCS-Arm n/N
POEM Population ^a	91/92	183/185	92/93	92/93
Itch NRS Population ^b	76/92	166/185	78/93	85/93
Skin Pain Population ^c	70/92	149/185	69/93	78/93
HADS Anxiety Population ^d	34/92	55/185	30/93	36/93
HADS Depression Population ^e	25/92	49/185	25/93	29/93
DLQI Population ^f	91/92	181/185	91/93	92/93

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten in der Subpopulation; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; NRS: Numeric Rating Scale; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

a: Patienten in der ITT Population mit einem POEM Score $\geq 4,0$ zu Baseline.

b: Patienten in der ITT Population mit einem Itch NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.

c: Patienten in der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score $\geq 4,0$ zu Baseline.

d: Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst $\geq 8,0$ zu Baseline.

e: Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Depression $\geq 8,0$ zu Baseline.

f: Patienten in der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline.

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-2: Demografische Charakterisierung (ITT Population)

		PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN						
Demographic Parameter						
Sex n (%)	n*a	93	93	185	92	463
Sex n (%)	F	44 (47.3)	35 (37.6)	52 (28.1)	35 (38.0)	166 (35.9)
Sex n (%)	M	49 (52.7)	58 (62.4)	133 (71.9)	57 (62.0)	297 (64.1)
Age (yrs)	n*a	93	93	184	92	462
Age (yrs)	Mean	38.7	38.9	37.3	38.7	38.2
Age (yrs)	Std. Dev.	13.6	14.0	13.6	13.3	13.6
Age (yrs)	Median	37.0	38.0	34.0	36.5	36.0
Age (yrs)	Min	18	18	18	18	18
Age (yrs)	Max	81	70	89	68	89
Age (yrs)	MISSING	0	0	1	0	1
Age categories n (%)	n*a	93	93	184	92	462
	<65 years	91 (97.8)	88 (94.6)	178 (96.7)	90 (97.8)	447 (96.8)
	>=65 years	2 (2.2)	5 (5.4)	6 (3.3)	2 (2.2)	15 (3.2)
	<65 years	91 (97.8)	88 (94.6)	178 (96.7)	90 (97.8)	447 (96.8)
	>=65 years to <75 years	1 (1.1)	5 (5.4)	3 (1.6)	2 (2.2)	11 (2.4)
	>=75 years to <85 years	1 (1.1)	0	2 (1.1)	0	3 (0.6)
	>=85 years	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Race n (%)	n*a	93	93	185	92	463
Race n (%)	ASIAN	16 (17.2)	19 (20.4)	36 (19.5)	18 (19.6)	89 (19.2)
Race n (%)	BLACK OR AFRICAN	3 (3.2)	3 (3.2)	2 (1.1)	3 (3.3)	11 (2.4)
Race n (%)	AMERICAN					
Race n (%)	MULTIPLE	0	1 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (0.6)
Race n (%)	WHITE	74 (79.6)	70 (75.3)	145 (78.4)	71 (77.2)	360 (77.8)
Weight (kg)	n*a	93	93	184	92	462
Weight (kg)	Mean	74.83	72.24	76.59	77.29	75.50
Weight (kg)	Std. Dev.	17.26	15.65	17.36	20.35	17.69
Weight (kg)	Median	74.00	70.90	76.00	77.00	75.00
Weight (kg)	Min	42.0	44.4	39.1	39.6	39.1
Weight (kg)	Max	127.0	120.8	126.8	137.0	137.0
Weight (kg)	MISSING	0	0	1	0	1
Weight Category (kg) n (%)	n*a	93	93	184	92	462
Weight Category (kg) n (%)	<60	20 (21.5)	20 (21.5)	32 (17.4)	20 (21.7)	92 (19.9)
Weight Category (kg) n (%)	>=100	9 (9.7)	5 (5.4)	15 (8.2)	15 (16.3)	44 (9.5)
Weight Category (kg) n (%)	>=60 to <100	64 (68.8)	68 (73.1)	137 (74.5)	57 (62.0)	326 (70.6)

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

		PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN						
Demographic Parameter						
Weight Category (kg) n(%)	MISSING	0	0	1	0	1
Height (cm)	n*a	92	93	184	92	461
Height (cm)	Mean	169.97	169.52	171.38	170.77	170.60
Height (cm)	Std. Dev.	8.87	8.44	9.23	10.34	9.24
Height (cm)	Median	170.50	170.00	172.00	171.00	171.00
Height (cm)	Min	155.0	151.5	145.0	145.0	145.0
Height (cm)	Max	187.0	190.0	193.0	194.0	194.0
Height (cm)	MISSING	1	0	1	0	2
BMI (kg/m**2)	n*a	92	93	184	92	461
BMI (kg/m**2)	Mean	25.861	25.028	26.024	26.272	25.840
BMI (kg/m**2)	Std. Dev.	5.405	4.659	5.519	5.725	5.377
BMI (kg/m**2)	Median	25.394	24.049	25.060	25.477	24.802
BMI (kg/m**2)	Min	17.48	17.36	16.27	16.99	16.27
BMI (kg/m**2)	Max	49.00	45.02	50.99	46.13	50.99
BMI (kg/m**2)	MISSING	1	0	1	0	2
BMI Category (kg/m**2) n(%)	n*a	92	93	184	92	461
BMI Category (kg/m**2) n(%)	<25	45 (48.9)	55 (59.1)	92 (50.0)	43 (46.7)	235 (51.0)
BMI Category (kg/m**2) n(%)	>=25 to <30	29 (31.5)	25 (26.9)	55 (29.9)	30 (32.6)	139 (30.2)
BMI Category (kg/m**2) n(%)	>=30	18 (19.6)	13 (14.0)	37 (20.1)	19 (20.7)	87 (18.9)
BMI Category (kg/m**2) n(%)	MISSING	1	0	1	0	2
Country n(%)	n*a	93	93	185	92	463
Country n(%)	Austria	1 (1.1)	3 (3.2)	2 (1.1)	4 (4.3)	10 (2.2)
Country n(%)	Belgium	3 (3.2)	5 (5.4)	12 (6.5)	6 (6.5)	26 (5.6)
Country n(%)	Brazil	8 (8.6)	10 (10.8)	20 (10.8)	10 (10.9)	48 (10.4)
Country n(%)	Finland	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.1)	7 (1.5)
Country n(%)	France	9 (9.7)	6 (6.5)	16 (8.6)	8 (8.7)	39 (8.4)
Country n(%)	Germany	15 (16.1)	18 (19.4)	37 (20.0)	18 (19.6)	88 (19.0)
Country n(%)	Italy	11 (11.8)	9 (9.7)	13 (7.0)	4 (4.3)	37 (8.0)
Country n(%)	Japan	15 (16.1)	16 (17.2)	32 (17.3)	16 (17.4)	79 (17.1)
Country n(%)	Netherlands	3 (3.2)	0	9 (4.9)	4 (4.3)	16 (3.5)
Country n(%)	Poland	10 (10.8)	9 (9.7)	15 (8.1)	7 (7.6)	41 (8.9)
Country n(%)	Russian Federation	5 (5.4)	2 (2.2)	5 (2.7)	2 (2.2)	14 (3.0)
Country n(%)	Spain	7 (7.5)	7 (7.5)	15 (8.1)	6 (6.5)	35 (7.6)
Country n(%)	Switzerland	0	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (2.2)	4 (0.9)

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

		PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN						
Demographic Parameter						
Country n(%)	United Kingdom	4 (4.3)	5 (5.4)	6 (3.2)	4 (4.3)	19 (4.1)
Geographical Region n(%)	n*a	93	93	185	92	463
Geographical Region n(%)	Europe	65 (69.9)	65 (69.9)	128 (69.2)	64 (69.6)	322 (69.5)
Geographical Region n(%)	Japan	15 (16.1)	16 (17.2)	32 (17.3)	16 (17.4)	79 (17.1)
Geographical Region n(%)	Rest of World	13 (14.0)	12 (12.9)	25 (13.5)	12 (13.0)	62 (13.4)
Ethnicity n(%)	n*a	93	93	185	92	463
Ethnicity n(%)	HISPANIC OR LATINO	11 (11.8)	13 (14.0)	26 (14.1)	14 (15.2)	64 (13.8)
Ethnicity n(%)	NOT HISPANIC OR LATINO	54 (58.1)	62 (66.7)	101 (54.6)	55 (59.8)	272 (58.7)
Ethnicity n(%)	NOT REPORTED	28 (30.1)	18 (19.4)	58 (31.4)	23 (25.0)	127 (27.4)
Bari=Baricitinib; F=Female; M=Male; Max=Maximum; Min=Minimum; n=number subjects; N=number subjects in population; Pbo=Placebo; Std.Dev.=Standard Deviation						
n*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator						
Europe = Austria, Belgium, Finland, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Spain, Switzerland, United Kingdom						
Rest of World = Brazil, Russian Federation						

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-3: Übersicht über die Krankheitscharakteristika zu Baseline (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN					
Summary of Baseline Atopic Dermatitis Clinical Characteristics					
Duration since AD diagnosis (years)					
N-obs	92	90	185	91	458
Mean	27.21	25.13	25.25	27.46	26.06
SD	15.584	15.943	13.652	16.183	15.019
Minimum	1.4	1.0	1.8	1.9	1.0
Median	25.20	22.75	24.10	24.70	24.25
Maximum	59.8	63.4	66.4	61.8	66.4
Duration since AD diagnosis group in years, n(%)					
N-obs	92	90	185	91	458
0 to <2	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.1)	7 (1.5)
2 to <5	4 (4.3)	10 (11.1)	9 (4.9)	6 (6.6)	29 (6.3)
5 to <10	10 (10.9)	8 (8.9)	17 (9.2)	11 (12.1)	46 (10.0)
10 to <20	16 (17.4)	14 (15.6)	39 (21.1)	15 (16.5)	84 (18.3)
>=20	60 (65.2)	56 (62.2)	118 (63.8)	58 (63.7)	292 (63.8)
Age at diagnosis (years)					
N-obs	92	90	185	91	458
Mean	11.46	13.54	12.06	11.43	12.10
SD	15.056	18.403	17.013	15.644	16.626
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	4.00	3.50	4.00	2.00	3.00
Maximum	76.0	68.0	85.0	56.0	85.0
Age at diagnosis group in years, n(%)					
N-obs	92	90	185	91	458
<18	67 (72.8)	61 (67.8)	133 (71.9)	66 (72.5)	327 (71.4)
>=18	25 (27.2)	29 (32.2)	52 (28.1)	25 (27.5)	131 (28.6)
Investigator's Global Assessment, n(%)					
N-obs	93	93	184	92	462
3	43 (46.2)	46 (49.5)	91 (49.5)	45 (48.9)	225 (48.7)
4	50 (53.8)	47 (50.5)	93 (50.5)	47 (51.1)	237 (51.3)
Eczema Area and Severity Index Score					
N-obs	92	93	183	91	459
Mean	30.94	34.30	30.55	32.69	31.81
SD	11.637	13.538	12.363	13.654	12.779
Minimum	16.2	16.2	12.1	16.1	12.1
Median	29.63	33.50	27.60	28.60	29.20
Maximum	69.6	68.4	69.6	67.8	69.6
SCORing Atopic Dermatitis					

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN					
Summary of Baseline Atopic Dermatitis Clinical Characteristics					
N-obs	92	93	183	91	459
Mean	69.05	70.91	67.76	68.21	68.75
SD	12.983	14.098	13.376	12.988	13.382
Minimum	43.3	24.9	34.0	40.5	24.9
Median	71.40	71.30	67.00	67.30	68.70
Maximum	96.0	97.9	101.0	98.5	101.0
Body Surface Area affected by AD					
N-obs	92	93	183	91	459
Mean	48.44	56.60	50.13	53.87	51.84
SD	21.277	23.779	22.249	23.767	22.807
Minimum	14.6	13.0	12.8	14.5	12.8
Median	47.65	61.50	47.00	49.50	49.30
Maximum	95.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Hospital Anxiety Depression Scale					
N-obs	93	93	184	91	461
Anxiety subscale					
Mean	6.92	6.00	5.91	6.35	6.22
SD	4.179	3.918	4.105	3.917	4.052
Minimum	0	0	0	0	0
Median	6.00	6.00	5.00	6.00	6.00
Maximum	16	17	19	19	19
Depression subscale					
Mean	5.60	4.88	4.89	4.95	5.04
SD	4.516	3.972	4.029	3.631	4.044
Minimum	0	0	0	0	0
Median	5.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Maximum	17	18	18	19	19
Patient-Oriented Eczema measure					
N-obs	93	93	184	91	461
Mean	21.34	21.35	21.30	20.80	21.22
SD	5.742	6.001	5.853	5.978	5.870
Minimum	3	2	2	5	2
Median	23.00	23.00	22.00	22.00	23.00
Maximum	28	28	28	28	28
Itch NRS					
N-obs	93	92	183	90	458
Mean	7.05	6.73	6.69	6.73	6.78
SD	1.914	2.262	1.925	2.297	2.069
Minimum	2.1	0.7	0.1	1.0	0.1
Median	7.43	7.21	6.83	7.07	7.14
Maximum	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN					
Summary of Baseline Atopic Dermatitis Clinical Characteristics					
Atopic Dermatitis Sleep Scale Item 2					
N-obs	93	92	183	90	458
Mean	1.63	2.16	1.92	2.13	1.95
SD	1.627	2.661	3.070	1.794	2.522
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	1.40	1.62	1.29	1.71	1.43
Maximum	11.0	18.9	29.0	7.8	29.0
Dermatology Life Quality Index					
N-obs	93	93	184	91	461
Mean	14.54	14.33	13.60	13.95	14.01
SD	6.935	8.269	7.431	8.083	7.628
Minimum	1	1	1	2	1
Median	14.00	13.00	13.00	12.00	13.00
Maximum	30	30	30	30	30
Skin Pain NRS					
N-obs	93	92	183	90	458
Mean	6.49	6.26	6.12	6.13	6.22
SD	2.308	2.685	2.402	2.616	2.482
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	6.86	7.00	6.43	6.43	6.57
Maximum	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Patient Global Impression of Severity					
N-obs	93	92	183	90	458
Mean	4.05	4.01	3.90	3.99	3.97
SD	0.736	0.826	0.746	0.880	0.788
Minimum	1.3	2.0	1.1	2.0	1.1
Median	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Maximum	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Prior Therapy					
N-obs	93	93	185	92	463
Topical therapy only	17 (18.3)	21 (22.6)	39 (21.1)	21 (22.8)	98 (21.2)
Systemic therapy of interest	76 (81.7)	72 (77.4)	146 (78.9)	71 (77.2)	365 (78.8)
Prior Cyclosporine use					
N-obs	89	93	181	91	454
Yes	58 (65.2)	60 (64.5)	129 (71.3)	60 (65.9)	307 (67.6)
No	31 (34.8)	33 (35.5)	52 (28.7)	31 (34.1)	147 (32.4)
Cyclosporine inadequate response					
N-obs	58	60	129	60	307

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN					
Summary of Baseline Atopic Dermatitis Clinical Characteristics					
Yes	30 (51.7)	35 (58.3)	82 (63.6)	38 (63.3)	185 (60.3)
No	28 (48.3)	25 (41.7)	47 (36.4)	22 (36.7)	122 (39.7)
Cyclosporine intolerance					
N-obs	58	60	129	60	307
Yes	25 (43.1)	25 (41.7)	43 (33.3)	19 (31.7)	112 (36.5)
No	33 (56.9)	35 (58.3)	86 (66.7)	41 (68.3)	195 (63.5)
Cyclosporine contraindication					
N-obs	31	33	52	31	147
Yes	22 (71.0)	22 (66.7)	31 (59.6)	20 (64.5)	95 (64.6)
No	9 (29.0)	11 (33.3)	21 (40.4)	11 (35.5)	52 (35.4)
Cyclosporine inadvisable					
N-obs	89	93	181	91	454
Yes	76 (85.4)	79 (84.9)	152 (84.0)	76 (83.5)	383 (84.4)
No	13 (14.6)	14 (15.1)	29 (16.0)	15 (16.5)	71 (15.6)
Prior TCNI use					
N-obs	90	90	179	88	447
Yes	63 (70.0)	64 (71.1)	122 (68.2)	56 (63.6)	305 (68.2)
No	27 (30.0)	26 (28.9)	57 (31.8)	32 (36.4)	142 (31.8)
Prior TCNI inadequate response					
N-obs	63	64	122	56	305
Yes	29 (46.0)	36 (56.3)	58 (47.5)	26 (46.4)	149 (48.9)
No	34 (54.0)	28 (43.8)	64 (52.5)	30 (53.6)	156 (51.1)
Prior TCNI intolerance					
N-obs	63	64	122	56	305
Yes	7 (11.1)	6 (9.4)	12 (9.8)	5 (8.9)	30 (9.8)
No	56 (88.9)	58 (90.6)	110 (90.2)	51 (91.1)	275 (90.2)
Prior TCNI contraindication					
N-obs	27	26	57	32	142
Yes	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (5.3)	1 (3.1)	6 (4.2)
No	26 (96.3)	25 (96.2)	54 (94.7)	31 (96.9)	136 (95.8)
Prior TCNI inadvisable					
N-obs	90	90	179	88	447
Yes	46 (51.1)	49 (54.4)	86 (48.0)	40 (45.5)	221 (49.4)
No	44 (48.9)	41 (45.6)	93 (52.0)	48 (54.5)	226 (50.6)
Vaccine					
Zoster Vaccine					

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	TOTAL (N=463)
JAIN					
Summary of Baseline Atopic Dermatitis Clinical Characteristics					
N-obs	93	92	183	91	459
Yes	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)	1 (1.1)	7 (1.5)
No	92 (98.9)	90 (97.8)	180 (98.4)	90 (98.9)	452 (98.5)
TB Vaccine					
N-obs	92	92	179	89	452
Yes	29 (31.5)	34 (37.0)	47 (26.3)	31 (34.8)	141 (31.2)
No	63 (68.5)	58 (63.0)	132 (73.7)	58 (65.2)	311 (68.8)
eGFR (mL/min/1.73 m2)					
N-obs	93	93	184	92	462
<60	1 (1.1)	0	3 (1.6)	0	4 (0.9)
>=60	92 (98.9)	93 (100)	181 (98.4)	92 (100)	458 (99.1)
AD = atopic dermatitis; Bari = Baricitinib; eGFR = estimated glomerular filtration rate; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; NRS = numerical rating scale; N-obs = number of patients in the analysis; Pbo = placebo; SD = standard deviation; TB = tuberculosis; TCNI = topical calcineurin inhibitor. Percentages are calculated by n/N-obs*100%.					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-4: Übersicht über Begleiterkrankungen (bei ≥ 15% der Patienten in jeglichem Behandlungsarm, ITT Population)

System Organ Class Preferred Term	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)	Total (N=463)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
JAIN					
Summary of Pre-Existing Conditions					
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	57 (61.3)	44 (47.3)	115 (62.2)	52 (56.5)	268 (57.9)
Rhinitis allergic	47 (50.5)	35 (37.6)	85 (45.9)	41 (44.6)	208 (44.9)
Asthma	35 (37.6)	27 (29.0)	76 (41.1)	35 (38.0)	173 (37.4)
Immune system disorders	55 (59.1)	50 (53.8)	119 (64.3)	46 (50.0)	270 (58.3)
Seasonal allergy	33 (35.5)	32 (34.4)	72 (38.9)	30 (32.6)	167 (36.1)
Drug hypersensitivity	32 (34.4)	27 (29.0)	61 (33.0)	27 (29.3)	147 (31.7)
Food allergy	30 (32.3)	21 (22.6)	50 (27.0)	22 (23.9)	123 (26.6)
Hypersensitivity	20 (21.5)	15 (16.1)	34 (18.4)	16 (17.4)	85 (18.4)
Eye disorders	25 (26.9)	25 (26.9)	57 (30.8)	37 (40.2)	144 (31.1)
Conjunctivitis allergic	21 (22.6)	19 (20.4)	49 (26.5)	34 (37.0)	123 (26.6)
Vascular disorders	21 (22.6)	18 (19.4)	35 (18.9)	16 (17.4)	90 (19.4)
Hypertension	19 (20.4)	17 (18.3)	34 (18.4)	16 (17.4)	86 (18.6)
Metabolism and nutrition disorders	17 (18.3)	14 (15.1)	27 (14.6)	12 (13.0)	70 (15.1)
BARI = baricitinib; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with a preexisting condition; N = number of subjects in analysis population; PBO = placebo.					
MedDRA Version 22.1					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-5: Übersicht über Vortherapien für atopische Dermatitis (bei $\geq 5\%$ der Patienten in jeglichem Behandlungsarm) (ITT Population)

Previous Medications Medication Type Category/Preferred Term	PBO (N=93) n (%)	BARI 1-mg (N=93) n (%)	BARI 2-mg (N=185) n (%)	BARI 4-mg (N=92) n (%)
JAIN				
Summary of Previous Medications Used for Atopic Dermatitis				
Any previous medication	93 (100)	93 (100)	185 (100)	92 (100)
Topical	90 (96.8)	86 (92.5)	173 (93.5)	83 (90.2)
Corticosteroids	72 (77.4)	74 (79.6)	148 (80.0)	74 (80.4)
Low potency TCS	10 (10.8)	9 (9.7)	22 (11.9)	15 (16.3)
Moderate potency TCS	20 (21.5)	20 (21.5)	42 (22.7)	19 (20.7)
Other TCS	69 (74.2)	66 (71.0)	134 (72.4)	69 (75.0)
TCNI	63 (67.7)	64 (68.8)	122 (65.9)	56 (60.9)
Calcineurin Inhibitors	62 (66.7)	63 (67.7)	122 (65.9)	56 (60.9)
Systemic	76 (81.7)	72 (77.4)	146 (78.9)	71 (77.2)
Corticosteroids	39 (41.9)	35 (37.6)	70 (37.8)	35 (38.0)
Betamethasone	5 (5.4)	6 (6.5)	5 (2.7)	4 (4.3)
Methylprednisolone	3 (3.2)	8 (8.6)	13 (7.0)	6 (6.5)
Prednisolone	11 (11.8)	11 (11.8)	18 (9.7)	10 (10.9)
Prednisone	19 (20.4)	10 (10.8)	31 (16.8)	13 (14.1)
Immunosuppressant	60 (64.5)	64 (68.8)	134 (72.4)	64 (69.6)
Azathioprine	9 (9.7)	8 (8.6)	24 (13.0)	11 (12.0)
Ciclosporin	58 (62.4)	60 (64.5)	129 (69.7)	60 (65.2)
Methotrexate	16 (17.2)	19 (20.4)	32 (17.3)	21 (22.8)
Mycophenolic Acid	3 (3.2)	2 (2.2)	11 (5.9)	3 (3.3)
Biologics	10 (10.8)	11 (11.8)	16 (8.6)	8 (8.7)
Dupilumab	7 (7.5)	9 (9.7)	10 (5.4)	7 (7.6)
Other	41 (44.1)	46 (49.5)	79 (42.7)	40 (43.5)
Bari = baricitinib; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; Pbo = placebo; TCNI = topical calcineurin inhibitor; TCS = topical corticosteroid. Note: Percentages are calculated by $n/N \cdot 100\%$.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Vorgeschichte zur Anwendung oder Kontraindikationen von Ciclosporin

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92	Bari 2 mg + TCS N = 185	Bari 1 mg + TCS N = 93	Placebo + TCS N = 93
Ciclosporin-Vortherapie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
JAIN				
Anzahl der Patienten, n (%)				
Vorherige Anwendung von Ciclosporin	60 (65,2)	129 (69,7)	60 (64,5)	58 (62,4)
Unzureichendes Ansprechen	36 (39,1)	76 (41,1)	32 (34,4)	29 (31,2)
Unverträglichkeit gegenüber Ciclosporin	12 (13,0)	31 (16,8)	15 (16,1)	17 (18,3)
Entwicklung einer Kontraindikation	7 (7,6)	8 (4,3)	9 (9,7)	7 (7,5)
Sonstiges	5 (8,3)	14 (10,9)	4 (6,7)	5 (8,6)
Keine vorherige Anwendung von Ciclosporin	31 (33,7)	52 (28,1)	33 (35,5)	31 (33,3)
Kontraindikation	20 (21,7)	31 (16,8)	22 (23,7)	22 (23,7)
Entscheidung des Patienten/der Bezugsperson ^a	10 (10,9)	21 (11,4)	10 (10,8)	8 (8,6)
Sonstiges	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)
Keine Antwort/unbekannte Vorgeschichte	1 (1,1)	4 (2,2)	0 (0,0)	4 (4,3)
Bari: Baricitinib; n: Anzahl der Patienten in der spezifischen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).				
a: In Japan galt ein länderspezifisches Addendum, welches den Einschluss von Patienten ermöglichte, die zwar für eine Behandlung mit Ciclosporin aus medizinischen Gründen in Frage kamen, jedoch der Patient/die Familie die Behandlung mit Ciclosporin ablehnte.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-7: Übersicht über die Behandlungsdauer mit der Prüfmedikation bis Woche 24 (Safety Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=184)	BARI 4-mg (N=92)	ALL BARI exposure (N=369)
JAIN					
Summary of Study Drug Exposure					
Patient days of exposure					
Number of patients	93	93	184	92	369
Mean days of exposure	134.9	146.3	155.5	158.5	153.9
SD	53.69	46.27	37.82	31.09	38.82
Minimum	4	14	2	34	2
Q1	99.0	162.0	167.0	167.0	166.0
Median	168.0	169.0	169.0	169.0	169.0
Q3	169.0	169.0	170.0	170.0	170.0
Maximum	184	197	211	189	211
Total patient-years[1]	34.35	37.25	78.32	39.93	155.50
Bari = baricitinib; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; SD = standard deviation.					
Duration of exposure is calculated as: Duration of exposure is calculated as: date of last dose of study drug including rescue - date of first dose of study drug + 1. For patients who discontinued treatment due to lost to follow-up, the date of the visit					
[1] Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-8: Arzneimittel als Bestandteil der Hintergrundtherapie und Rescue Therapie bis Woche 24 in der JAIN Studie (ITT Population)

JAIN				
Summary of Background TCS Therapy by Weight				
Time Point				
Potency	PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg
Statistics	(N=93)	(N=93)	(N=185)	(N=92)
Week 0 to 24 (Observed)				
Low Potency				
N-obs	68	69	138	68
Mean	70.00	69.27	67.72	64.50
SD	82.761	99.168	90.055	83.980
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
1st Quartile	14.85	10.00	14.50	12.75
Median	47.25	42.00	39.70	33.80
3rd Quartile	103.05	85.40	87.60	88.00
Maximum	511.0	537.0	742.5	481.2
N	93	93	185	92
Mean	51.19	51.39	50.51	47.67
SD	77.213	90.540	83.139	77.483
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
1st Quartile	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	21.00	20.00	20.00	17.05
3rd Quartile	67.00	68.00	65.90	67.50
Maximum	511.0	537.0	742.5	481.2
Moderate Potency				
N-obs	87	90	174	86
Mean	255.64	241.29	312.88	260.08
SD	376.677	269.814	512.340	294.912
Minimum	0.7	0.0	4.0	0.0
1st Quartile	62.20	43.00	69.40	58.00
Median	143.10	147.90	178.85	178.45
3rd Quartile	315.30	321.90	356.30	349.00
Maximum	3040.2	1166.1	5624.7	1402.0
N	93	93	185	92
Mean	239.15	233.51	294.27	243.12
SD	369.620	268.817	502.299	292.246
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
1st Quartile	57.00	43.00	58.70	41.85
Median	127.00	117.90	168.00	160.25
3rd Quartile	296.40	317.60	349.10	339.75
Maximum	3040.2	1166.1	5624.7	1402.0
Low and Moderate Potency				

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

N-obs	91	93	179	89
Mean	296.72	284.90	356.34	300.59
SD	381.919	306.297	527.024	327.254
Minimum	0.7	0.0	4.0	1.2
1st Quartile	99.50	71.50	85.80	69.00
Median	187.00	173.60	214.70	198.80
3rd Quartile	358.70	367.90	400.00	419.30
Maximum	3040.2	1442.0	5662.7	1595.2
N	93	93	185	92
Mean	290.33	284.90	344.79	290.79
SD	380.215	306.297	522.210	326.261
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0
1st Quartile	99.40	71.50	83.00	67.55
Median	179.20	173.60	209.00	194.40
3rd Quartile	349.20	367.90	386.00	418.65
Maximum	3040.2	1442.0	5662.7	1595.2

BARI = Baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-obs = number of patients who provided the answer at least once; PBO = Placebo; SD = standard deviation; TCS = topical corticosteroid.

Summary of Concomitant Medications Excluding Rescue Medicine

Preferred Term	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
TACROLIMUS	9 (9.7)	2 (2.2)	6 (3.2)	5 (5.4)
PIMECROLIMUS	1 (1.1)	0	5 (2.7)	0

BARI = baricitinib; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the analysis population; PBO = placebo. Percentages are calculated by n/N*100%.

Summary of Rescue Therapies - Details

Rescue Therapy*a	PBO (N=93) n (%)	BARI 1-mg (N=93) n (%)	BARI 2-mg (N=185) n (%)	BARI 4-mg (N=92) n (%)
Any Rescue, N-obs	21 (22.6)	21 (22.6)	37 (20.0)	26 (28.3)
Topical	19 (90.5)	20 (95.2)	36 (97.3)	26 (100)
Corticosteroids	19 (90.5)	20 (95.2)	36 (97.3)	26 (100)
High potency TCS	11 (52.4)	11 (52.4)	22 (59.5)	17 (65.4)
Ultra-high potency TCS	8 (38.1)	7 (33.3)	14 (37.8)	12 (46.2)
Unclassified	3 (14.3)	6 (28.6)	10 (27.0)	8 (30.8)
Phototherapy	2 (9.5)	0	1 (2.7)	0
PUVA	0	0	0	0
Narrow Band UVB	1 (4.8)	0	1 (2.7)	0
UVB	1 (4.8)	0	0	0
Other Phototherapy	0	0	0	0

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

Systemic Therapy	3 (14.3)	2 (9.5)	2 (5.4)	1 (3.8)
Corticosteroids	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (2.7)	1 (3.8)
Biologics	0	0	1 (2.7)	0
Dupilumab	0	0	1 (2.7)	0
Dupilumab	0	0	1 (2.7)	0

BARI = baricitinib; n = number of subjects within category; N = number of subjects in population; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PUVA = psoralen + UVA; TCS = topical corticosteroid; UV = ultraviolet.

Percentages are calculated by $n/N\text{-obs} \times 100\%$ except for any rescue which is calculated by $n/N \times 100\%$.

*a - This represents all rescue therapies.

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-9: Zeitlicher Verlauf der Anwendung von jeglicher Rescue Therapie

Studie	Bari 4 mg + TCS N = 92		Bari 2 mg + TCS N = 185		Bari 1 mg + TCS N = 93		Placebo + TCS N = 93	
Zeitpunkt	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
JAIN								
Woche	Nach Visite	Kumulativ	Nach Visite	Kumulativ	Nach Visite	Kumulativ	Nach Visite	Kumulativ
Baseline	3 (3,3)	3 (3,3)	4 (2,2)	4 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)	2 (2,2)
1	1 (1,1)	4 (4,3)	1 (0,5)	5 (2,7)	2 (2,2)	2 (2,2)	2 (2,2)	4 (4,3)
2	1 (1,1)	5 (5,4)	1 (0,5)	6 (3,2)	3 (3,2)	5 (5,4)	4 (4,3)	8 (8,6)
4	2 (2,2)	7 (7,6)	6 (3,2)	12 (6,5)	6 (6,5)	11 (11,8)	4 (4,3)	12 (12,9)
8	9 (9,8)	16 (17,4)	6 (3,2)	18 (9,7)	3 (3,2)	14 (15,1)	4 (4,3)	16 (17,2)
12	3 (3,3)	19 (20,7)	7 (3,8)	25 (13,5)	3 (3,2)	17 (18,3)	2 (2,2)	18 (19,4)
16	1 (1,1)	20 (21,7)	7 (3,8)	32 (17,3)	1 (1,1)	18 (19,4)	2 (2,2)	20 (21,5)
20	5 (5,4)	25 (27,2)	3 (1,6)	35 (18,9)	2 (2,2)	20 (21,5)	1 (1,1)	21 (22,6)
24	1 (1,1)	26 (28,3)	2 (1,1)	37 (20,0)	1 (1,1)	21 (22,6)	0 (0,0)	21 (22,6)
Bari: Baricitinib; n: Anzahl der Patienten in der spezifischen Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der ITT Population; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).								

EASI-Ansprechen

Anhang 4-G-Tabelle 4-10: Zusammenfassende Statistik des EASI Score (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of EASI Score (Observed)				
Baseline				
N-obs	92	93	183	91
N-miss	1	0	2	1
Mean	30.94	34.30	30.55	32.69
SD	11.637	13.538	12.363	13.654
Median	29.63	33.50	27.60	28.60
Week 24				
N-obs	59	69	149	73
N-miss	34	24	36	19
Mean	14.92	12.63	12.36	12.02
SD	11.498	11.758	10.257	10.844
Median	12.30	9.90	9.20	9.25
BARI = Baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = Placebo; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-11: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EASI Score zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten
(ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of EASI Score (Observed)				
Baseline				
N-obs	92 (98.9)	93 (100.0)	183 (98.9)	91 (98.9)
N-miss	1 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (1.1)
Week 24				
N-obs	59 (63.4)	69 (74.2)	149 (80.5)	73 (79.3)
N-miss	34 (36.6)	24 (25.8)	36 (19.5)	19 (20.7)
BARI = Baricitinib; EASI = Eczema Area and Severity Index; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = Placebo; SD = standard deviation. Percentages are based on the number of patients in the analysis population.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-12: EASI-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN												
JAIN=Morbidity - EASI response (EASI75) ITT Population												
19/93 (20.43)	30/93 (32.26)	55/185 (29.73)	29/92 (31.52)	1.465 [0.886, 2.420] 0.1364	1.787 [0.913, 3.499] 0.0903	0.136 [0.012, 0.261] 0.0318	1.381 [0.875, 2.179] 0.1661	1.608 [0.886, 2.918] 0.1183	0.116 [0.010, 0.221] 0.0319	1.479 [0.897, 2.438] 0.1253	1.757 [0.896, 3.443] 0.1008	0.131 [0.005, 0.257] 0.0421
JAIN=Morbidity - EASI response (EASI90) ITT Population												
7/93 (7.53)	15/93 (16.13)	22/185 (11.89)	11/92 (11.96)	2.014 [0.863, 4.704] 0.1055	2.260 [0.884, 5.776] 0.0885	0.099 [0.015, 0.184] 0.0210	1.497 [0.669, 3.351] 0.3266	1.575 [0.659, 3.765] 0.3066	0.061 [-0.001, 0.122] 0.0535	1.466 [0.597, 3.599] 0.4038	1.620 [0.609, 4.309] 0.3339	0.069 [-0.010, 0.149] 0.0860
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI).												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-13: Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
EASI Total Score	Week 1	92 30.94 (11.64)	90 -7.160 (0.939)	92 34.45 (13.53)	91 -10.087 (0.946)	183 30.55 (12.36)	179 -10.172 (0.690)	91 32.69 (13.65)	90 -12.582 (0.943)
EASI Total Score	Week 2		90 -9.235 (0.999)		91 -13.234 (1.004)		182 -14.226 (0.729)		89 -17.008 (1.004)
EASI Total Score	Week 4		83 -10.650 (1.047)		91 -15.077 (1.034)		177 -16.473 (0.753)		90 -19.307 (1.031)
EASI Total Score	Week 8		80 -11.767 (1.099)		86 -16.046 (1.085)		170 -17.695 (0.786)		89 -19.849 (1.071)
EASI Total Score	Week 12		72 -14.521 (1.145)		80 -17.465 (1.119)		170 -18.124 (0.799)		85 -19.852 (1.096)
EASI Total Score	Week 16		66 -14.688 (1.233)		74 -18.091 (1.199)		163 -17.872 (0.845)		81 -20.291 (1.164)
EASI Total Score	Week 20		63 -15.865 (1.174)		73 -18.904 (1.134)		152 -18.928 (0.804)		80 -19.285 (1.098)
EASI Total Score	Week 24		59 -14.481 (1.243)		69 -19.851 (1.197)		148 -18.540 (0.845)		73 -19.247 (1.165)
EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-14: Veränderung des EASI Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)

		Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
Study Parameter group label Endpoint	Visit	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
EASI Total Score	Week 1	-2.927 [-5.44;-0.42] 0.0224 -0.3264 [-0.62;-0.03]	-3.012 [-5.18;-0.84] 0.0066 -0.3300 [-0.58;-0.08]	-5.423 [-7.93;-2.91] 0.0000 -0.6074 [-0.91;-0.31]
EASI Total Score	Week 2	-3.999 [-6.68;-1.32] 0.0035 -0.4197 [-0.71;-0.13]	-4.991 [-7.31;-2.68] 0.0000 -0.5136 [-0.77;-0.26]	-7.773 [-10.46;-5.09] 0.0000 -0.8203 [-1.13;-0.52]
EASI Total Score	Week 4	-4.427 [-7.22;-1.63] 0.0020 -0.4559 [-0.76;-0.15]	-5.823 [-8.25;-3.40] 0.0000 -0.5899 [-0.86;-0.32]	-8.657 [-11.45;-5.86] 0.0000 -0.8953 [-1.21;-0.58]
EASI Total Score	Week 8	-4.279 [-7.23;-1.33] 0.0045 -0.4301 [-0.74;-0.12]	-5.928 [-8.48;-3.37] 0.0000 -0.5862 [-0.86;-0.32]	-8.082 [-11.01;-5.16] 0.0000 -0.8104 [-1.12;-0.50]
EASI Total Score	Week 12	-2.944 [-6.01;0.12] 0.0599 -0.2982 [-0.62;0.02]	-3.603 [-6.26;-0.95] 0.0079 -0.3527 [-0.63;-0.08]	-5.331 [-8.36;-2.30] 0.0006 -0.5368 [-0.86;-0.22]
EASI Total Score	Week 16	-3.403 [-6.71;-0.10] 0.0436 -0.3345 [-0.67;-0.00]	-3.184 [-6.04;-0.33] 0.0287 -0.3011 [-0.59;-0.01]	-5.603 [-8.86;-2.35] 0.0008 -0.5453 [-0.88;-0.21]
	Week 20	-3.039 [-6.17;0.09] 0.0572 -0.3192 [-0.66;0.02]	-3.063 [-5.77;-0.35] 0.0268 -0.3144 [-0.61;-0.02]	-3.419 [-6.50;-0.34] 0.0296 -0.3561 [-0.69;-0.02]

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

		Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
Study Parameter group label Endpoint	Visit	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
EASI Total Score	Week 24	-5.370 [-8.69;-2.05] 0.0016 -0.5501 [-0.90;-0.20]	-4.059 [-6.93;-1.19] 0.0057 -0.4026 [-0.71;-0.10]	-4.766 [-8.04;-1.49] 0.0044 -0.4876 [-0.84;-0.14]
CI: confidence interval; EASI: Eczema Area and Severity Index; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg				

SCORAD-Ansprechen

Anhang 4-G-Tabelle 4-15: Zusammenfassende Statistik des SCORAD Scores und der SCORAD Subscores (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of SCORAD Score and Subscores (Observed)				
Baseline				
Sleep Loss				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	5.74	6.10	5.79	5.23
SD	3.110	3.353	3.391	3.493
Median	6.00	7.00	6.00	6.00
Pruritus				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	7.56	7.22	7.27	7.07
SD	2.040	2.777	2.260	2.498
Median	8.00	8.00	8.00	7.00
SCORing Atopic Dermatitis				
N-obs	92	93	183	91
N-miss	1	0	2	1
Mean	69.05	70.91	67.76	68.21
SD	12.983	14.098	13.376	12.988
Median	71.40	71.30	67.00	67.30
Week 24				
Sleep Loss				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	3.28	2.58	2.74	1.82
SD	3.263	3.210	2.965	2.480
Median	2.50	1.00	2.00	0.00
Pruritus				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	4.60	3.78	4.37	2.74
SD	2.848	3.180	3.062	2.495
Median	4.50	3.00	4.00	2.00
SCORing Atopic Dermatitis				
N-obs	59	68	147	71
N-miss	34	25	38	21

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of SCORAD Score and Subscores (Observed)				
Mean	43.87	36.25	38.69	35.13
SD	17.987	18.638	18.220	18.038
Median	43.00	33.35	37.50	33.60
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-16: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SCORAD Scores und der SCORAD Subscores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of SCORAD Score and Subscores (Observed)				
Baseline				
Sleep Loss				
N-obs	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss	0	0	1 (0.5)	1 (1.1)
Pruritus				
N-obs	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss	0	0	1 (0.5)	1 (1.1)
SCORing Atopic Dermatitis				
N-obs	92 (98.9)	93 (100.0)	183 (98.9)	91 (98.9)
N-miss	1 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (1.1)
Week 24				
Sleep Loss				
N-obs	60 (64.5)	69 (74.2)	148 (80.0)	73 (79.3)
N-miss	33 (35.5)	24 (25.8)	37 (20.0)	19 (20.7)
Pruritus				
N-obs	60 (64.5)	69 (74.2)	148 (80.0)	73 (79.3)
N-miss	33 (35.5)	24 (25.8)	37 (20.0)	19 (20.7)
SCORing Atopic Dermatitis				
N-obs	59 (63.4)	68 (73.1)	147 (79.5)	71 (77.2)
N-miss	34 (36.6)	25 (26.9)	38 (20.5)	21 (22.8)
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis; SD = standard deviation. Percentages are based on the number of patients in the analysis population.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-17: SCORAD-Ansprechen in Woche 24 (ITT Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN												
JAIN=Morbidity - SCORAD response (SCORAD75) ITT Population												
4/93 (4.30)	12/93 (12.90)	16/185 (8.65)	10/92 (10.87)	2.849 [0.955, 8.499] 0.0605	3.057 [0.995, 9.395] 0.0511	0.080 [-0.000, 0.160] 0.0506	2.016 [0.696, 5.841] 0.1965	1.983 [0.679, 5.791] 0.2107	0.038 [-0.020, 0.096] 0.1970	2.477 [0.809, 7.583] 0.1122	2.609 [0.829, 8.212] 0.1011	0.058 [-0.019, 0.136] 0.1417
JAIN=Morbidity - SCORAD response (SCORAD90) ITT Population												
0/93 (0.00)	2/93 (2.15)	2/185 (1.08)	1/92 (1.09)	NE	5.155 [0.306, 86.951] 0.2553	NE	NE	2.996 [0.182, 49.323] 0.4426	NE	NE	3.454 [0.177, 67.530] 0.4138	NE
Bari: baricitinib; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; NE: not evaluable; OR: odds ratio; Pbo: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI). (RR): factor region with only 2 categories (Europe/Other). (RD): model only includes treatment as a factor.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-18: Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
SCORing Atopic Dermatitis	Week 1	92 69.05 (12.98)	90 -10.846 (1.449)	92 71.15 (13.97)	91 -16.420 (1.457)	181 67.62 (13.38)	178 -17.973 (1.069)	90 68.49 (12.79)	90 -22.006 (1.450)
SCORing Atopic Dermatitis	Week 2		90 -14.432 (1.601)		91 -21.797 (1.604)		180 -24.160 (1.169)		88 -28.918 (1.607)
SCORing Atopic Dermatitis	Week 4		82 -16.065 (1.743)		91 -25.195 (1.714)		176 -27.117 (1.249)		90 -32.860 (1.709)
SCORing Atopic Dermatitis	Week 8		80 -19.024 (1.920)		86 -25.301 (1.883)		169 -27.949 (1.364)		88 -32.391 (1.863)
SCORing Atopic Dermatitis	Week 12		71 -23.501 (1.986)		79 -26.312 (1.928)		168 -28.317 (1.370)		85 -31.483 (1.881)
SCORing Atopic Dermatitis	Week 16		66 -22.750 (1.979)		73 -27.837 (1.918)		161 -28.874 (1.351)		80 -32.519 (1.861)
SCORing Atopic Dermatitis	Week 20		62 -22.484 (2.018)		73 -30.311 (1.930)		151 -28.983 (1.369)		80 -30.289 (1.868)
SCORing Atopic Dermatitis	Week 24		59 -21.451 (2.180)		68 -31.235 (2.086)		146 -28.683 (1.466)		71 -30.956 (2.037)
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-19: Veränderung des SCORAD Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
SCORing Atopic Dermatitis	Week 1	-5.574 [-9.41;-1.74] 0.0045 -0.4032 [-0.70;-0.11]	-7.127 [-10.46;-3.79] 0.0000 -0.5059 [-0.76;-0.25]	-11.160 [-15.00;-7.32] 0.0000 -0.8114 [-1.12;-0.51]
SCORing Atopic Dermatitis	Week 2	-7.365 [-11.64;-3.09] 0.0008 -0.4832 [-0.78;-0.19]	-9.728 [-13.44;-6.02] 0.0000 -0.6266 [-0.89;-0.37]	-14.486 [-18.78;-10.20] 0.0000 -0.9573 [-1.27;-0.65]
SCORing Atopic Dermatitis	Week 4	-9.130 [-13.77;-4.49] 0.0001 -0.5677 [-0.87;-0.26]	-11.051 [-15.10;-7.01] 0.0000 -0.6768 [-0.95;-0.41]	-16.795 [-21.44;-12.15] 0.0000 -1.0492 [-1.37;-0.73]
SCORing Atopic Dermatitis	Week 8	-6.277 [-11.42;-1.14] 0.0168 -0.3624 [-0.67;-0.06]	-8.925 [-13.40;-4.45] 0.0001 -0.5083 [-0.78;-0.24]	-13.366 [-18.49;-8.25] 0.0000 -0.7713 [-1.09;-0.46]
SCORing Atopic Dermatitis	Week 12	-2.811 [-8.12;2.50] 0.2988 -0.1659 [-0.49;0.16]	-4.816 [-9.42;-0.21] 0.0404 -0.2758 [-0.55;0.00]	-7.982 [-13.23;-2.73] 0.0030 -0.4677 [-0.79;-0.15]
SCORing Atopic Dermatitis	Week 16	-5.087 [-10.38;0.20] 0.0594 -0.3132 [-0.65;0.02]	-6.123 [-10.70;-1.55] 0.0088 -0.3635 [-0.65;-0.08]	-9.768 [-14.98;-4.55] 0.0003 -0.5959 [-0.93;-0.26]
SCORing Atopic Dermatitis	Week 20	-7.827 [-13.20;-2.46] 0.0044 -0.4827 [-0.83;-0.14]	-6.499 [-11.17;-1.83] 0.0065 -0.3924 [-0.69;-0.09]	-7.806 [-13.09;-2.52] 0.0039 -0.4771 [-0.81;-0.14]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
SCORing Atopic Dermatitis	Week 24	-9.784 [-15.60;-3.97] 0.0010 -0.5759 [-0.93;-0.22]	-7.232 [-12.27;-2.19] 0.0050 -0.4146 [-0.72;-0.11]	-9.505 [-15.26;-3.75] 0.0013 -0.5600 [-0.91;-0.21]
<p>CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p> <p>a: p-value based on MMRM model.</p> <p>Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-20: Veränderung der SCORAD Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mea ^a n (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Sleep Loss	Week 1	93 5.74 (3.11)	90 -1.116 (0.263)	92 6.16 (3.31)	91 -2.041 (0.262)	184 5.79 (3.39)	182 -2.298 (0.192)	91 5.23 (3.49)	91 -2.960 (0.262)
Sleep Loss	Week 2		90 -1.304 (0.281)		91 -2.404 (0.280)		183 -2.720 (0.204)		91 -3.325 (0.280)
Sleep Loss	Week 4		83 -1.285 (0.297)		91 -2.898 (0.290)		178 -2.930 (0.212)		91 -3.585 (0.290)
Sleep Loss	Week 8		80 -1.817 (0.313)		86 -2.535 (0.305)		172 -2.997 (0.221)		89 -3.413 (0.302)
Sleep Loss	Week 12		73 -2.311 (0.323)		80 -2.956 (0.313)		171 -3.058 (0.223)		86 -3.491 (0.306)
Sleep Loss	Week 16		67 -2.108 (0.331)		75 -2.951 (0.318)		164 -2.862 (0.224)		83 -3.599 (0.309)
Sleep Loss	Week 20		63 -2.156 (0.322)		73 -2.883 (0.308)		155 -3.058 (0.218)		81 -3.476 (0.298)
Sleep Loss	Week 24		60 -1.837 (0.352)		69 -2.747 (0.336)		148 -2.748 (0.237)		73 -3.242 (0.329)
Pruritus	Week 1	93 7.56 (2.04)	90 -1.337 (0.253)	92 7.28 (2.71)	91 -2.170 (0.251)	184 7.27 (2.26)	182 -2.674 (0.184)	91 7.07 (2.50)	91 -3.798 (0.251)
Pruritus	Week 2		90 -1.676 (0.264)		91 -2.639 (0.262)		183 -3.136 (0.192)		91 -4.288 (0.262)
Pruritus	Week 4		83 -1.673 (0.291)		91 -3.089 (0.282)		178 -3.209 (0.207)		91 -4.247 (0.283)
Pruritus	Week 8		80 -2.335 (0.318)		86 -2.822 (0.309)		172 -3.137 (0.224)		89 -3.914 (0.306)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		Baseline N Average (SD)	Baseline N LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	Baseline N LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	Baseline N LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Pruritus	Week 12		73 -2.331 (0.325)		80 -2.997 (0.314)		171 -3.022 (0.223)		86 -3.796 (0.307)
Pruritus	Week 16		67 -2.465 (0.327)		75 -3.105 (0.313)		164 -2.955 (0.221)		83 -3.881 (0.304)
Pruritus	Week 20		63 -2.237 (0.328)		73 -3.170 (0.311)		155 -2.770 (0.221)		81 -3.637 (0.301)
Pruritus	Week 24		60 -2.105 (0.357)		69 -2.873 (0.338)		148 -2.595 (0.238)		73 -3.937 (0.331)
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-21: Veränderung der SCORAD Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Sleep Loss	Week 1	-0.926 [-1.62;-0.23] 0.0096 -0.3709 [-0.66;-0.08]	-1.182 [-1.79;-0.58] 0.0001 -0.4623 [-0.72;-0.21]	-1.844 [-2.55;-1.14] 0.0000 -0.7394 [-1.04;-0.44]
Sleep Loss	Week 2	-1.099 [-1.85;-0.35] 0.0042 -0.4123 [-0.71;-0.12]	-1.416 [-2.07;-0.76] 0.0000 -0.5193 [-0.78;-0.26]	-2.021 [-2.77;-1.27] 0.0000 -0.7579 [-1.06;-0.46]
Sleep Loss	Week 4	-1.613 [-2.40;-0.82] 0.0001 -0.5896 [-0.89;-0.29]	-1.645 [-2.33;-0.96] 0.0000 -0.5899 [-0.86;-0.32]	-2.300 [-3.09;-1.51] 0.0000 -0.8408 [-1.15;-0.53]
Sleep Loss	Week 8	-0.718 [-1.55;0.12] 0.0916 -0.2552 [-0.56;0.05]	-1.180 [-1.91;-0.45] 0.0015 -0.4112 [-0.68;-0.14]	-1.596 [-2.43;-0.76] 0.0002 -0.5654 [-0.87;-0.26]
Sleep Loss	Week 12	-0.645 [-1.51;0.22] 0.1427 -0.2317 [-0.55;0.09]	-0.747 [-1.49;0.00] 0.0501 -0.2604 [-0.54;0.01]	-1.180 [-2.03;-0.33] 0.0069 -0.4209 [-0.74;-0.11]
Sleep Loss	Week 16	-0.844 [-1.73;0.04] 0.0610 -0.3084 [-0.64;0.02]	-0.754 [-1.52;0.01] 0.0527 -0.2670 [-0.55;0.02]	-1.491 [-2.36;-0.62] 0.0008 -0.5391 [-0.87;-0.21]
	Week 20	-0.727 [-1.58;0.13] 0.0955 -0.2799 [-0.62;0.06]	-0.902 [-1.64;-0.16] 0.0173 -0.3378 [-0.63;-0.04]	-1.319 [-2.16;-0.48] 0.0022 -0.5020 [-0.84;-0.17]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Sleep Loss	Week 24	-0.910 [-1.85;0.03] 0.0572 -0.3295 [-0.68;0.02]	-0.911 [-1.72;-0.10] 0.0282 -0.3211 [-0.62;-0.02]	-1.405 [-2.33;-0.48] 0.0031 -0.5059 [-0.85;-0.16]
Pruritus	Week 1	-0.834 [-1.51;-0.16] 0.0150 -0.3477 [-0.64;-0.05]	-1.338 [-1.92;-0.75] 0.0000 -0.5441 [-0.80;-0.29]	-2.461 [-3.13;-1.79] 0.0000 -1.0256 [-1.34;-0.72]
Pruritus	Week 2	-0.963 [-1.67;-0.26] 0.0074 -0.3848 [-0.68;-0.09]	-1.460 [-2.07;-0.85] 0.0000 -0.5694 [-0.83;-0.31]	-2.612 [-3.32;-1.91] 0.0000 -1.0427 [-1.35;-0.73]
Pruritus	Week 4	-1.416 [-2.19;-0.64] 0.0003 -0.5297 [-0.83;-0.23]	-1.535 [-2.21;-0.86] 0.0000 -0.5634 [-0.83;-0.30]	-2.573 [-3.35;-1.80] 0.0000 -0.9618 [-1.28;-0.65]
Pruritus	Week 8	-0.488 [-1.34;0.36] 0.2599 -0.1708 [-0.48;0.13]	-0.802 [-1.54;-0.06] 0.0337 -0.2757 [-0.54;-0.01]	-1.580 [-2.43;-0.73] 0.0003 -0.5509 [-0.86;-0.24]
	Week 12	-0.666 [-1.53;0.20] 0.1324 -0.2385 [-0.56;0.08]	-0.691 [-1.44;0.06] 0.0717 -0.2400 [-0.51;0.03]	-1.465 [-2.32;-0.61] 0.0009 -0.5199 [-0.84;-0.20]
Pruritus	Week 16	-0.640 [-1.51;0.23] 0.1496 -0.2373 [-0.57;0.09]	-0.490 [-1.24;0.26] 0.2011 -0.1760 [-0.46;0.11]	-1.416 [-2.27;-0.56] 0.0013 -0.5192 [-0.85;-0.19]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Pruritus	Week 20	-0.933 [-1.80;-0.06] 0.0356 -0.3544 [-0.69;-0.01]	-0.533 [-1.29;0.22] 0.1660 -0.1969 [-0.49;0.10]	-1.400 [-2.26;-0.54] 0.0014 -0.5252 [-0.86;-0.19]
Pruritus	Week 24	-0.768 [-1.72;0.18] 0.1126 -0.2754 [-0.62;0.07]	-0.491 [-1.31;0.33] 0.2419 -0.1717 [-0.47;0.13]	-1.833 [-2.77;-0.89] 0.0001 -0.6548 [-1.01;-0.30]
<p>CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Anhang 4-G-Tabelle 4-22: Zusammenfassende Statistik für den POEM Score und die POEM Subscores (POEM Population)

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Baseline				
Skin Itchy				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	3.89	3.84	3.85	3.77
SD	0.456	0.519	0.533	0.716
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Sleep Disturbed				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	2.88	3.04	2.78	2.69
SD	1.357	1.325	1.374	1.427
Median	3.00	4.00	3.00	3.00
Skin Bleeding				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	2.43	2.51	2.63	2.46
SD	1.521	1.449	1.332	1.417
Median	2.50	3.00	3.00	2.00
Oozing Fluid				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	2.07	2.27	2.22	2.16
SD	1.496	1.468	1.503	1.478
Median	2.00	2.00	2.00	2.00
Skin Cracked				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	3.02	2.93	2.95	2.85
SD	1.231	1.389	1.421	1.406
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Skin Flaking off				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	3.42	3.35	3.31	3.16

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
SD	1.040	1.074	1.197	1.186
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	3.83	3.65	3.69	3.70
SD	0.567	0.686	0.775	0.723
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Total POEM Score				
N-obs	92	92	183	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	21.54	21.57	21.41	20.80
SD	5.440	5.679	5.691	5.978
Median	23.00	23.00	22.00	22.00
Week 1				
Skin Itchy				
N-obs	89	89	181	91
N-miss	3	3	2	0
Mean	3.43	3.13	3.02	2.95
SD	0.987	1.120	1.174	1.223
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Sleep Disturbed				
N-obs	89	89	181	91
N-miss	3	3	2	0
Mean	2.46	2.10	2.02	1.75
SD	1.462	1.390	1.428	1.296
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Skin Bleeding				
N-obs	88	88	181	91
N-miss	4	4	2	0
Mean	2.10	1.76	1.45	1.40
SD	1.539	1.470	1.284	1.237
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	89	88	181	91
N-miss	3	4	2	0
Mean	1.69	1.27	1.15	0.99
SD	1.435	1.354	1.242	1.070
Median	2.00	1.00	1.00	1.00

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Skin Cracked				
N-obs	89	88	181	91
N-miss	3	4	2	0
Mean	2.57	2.13	1.98	1.97
SD	1.453	1.484	1.468	1.487
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Skin Flaking off				
N-obs	89	88	181	91
N-miss	3	4	2	0
Mean	3.02	2.74	2.48	2.30
SD	1.270	1.326	1.417	1.441
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	89	88	181	91
N-miss	3	4	2	0
Mean	3.34	2.97	2.85	2.86
SD	1.033	1.299	1.276	1.313
Median	4.00	4.00	3.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	89	88	181	91
N-miss	3	4	2	0
Mean	18.58	16.07	14.95	14.20
SD	6.961	7.193	7.044	6.588
Median	19.00	16.00	15.00	14.00
Week 2				
Skin Itchy				
N-obs	89	90	182	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	3.28	2.98	2.88	2.52
SD	1.055	1.180	1.249	1.336
Median	4.00	3.50	3.00	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	89	90	182	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	2.17	1.90	1.71	1.24
SD	1.547	1.477	1.397	1.186
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
N-obs	89	90	182	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	2.01	1.47	1.39	1.01
SD	1.489	1.470	1.353	1.260
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	89	90	182	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	1.52	1.24	1.06	0.66
SD	1.415	1.393	1.195	1.077
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	89	89	182	91
N-miss	3	3	1	0
Mean	2.51	2.03	1.73	1.53
SD	1.470	1.503	1.483	1.493
Median	3.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	89	90	182	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	2.92	2.51	2.14	1.82
SD	1.392	1.448	1.563	1.517
Median	4.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	89	90	182	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	3.17	2.82	2.54	2.45
SD	1.254	1.329	1.389	1.408
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Total POEM Score				
N-obs	89	90	182	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	17.57	14.93	13.47	11.23
SD	7.405	7.680	7.518	7.174
Median	19.00	15.00	13.50	9.00
Week 4				
Skin Itchy				
N-obs	82	90	177	91
N-miss	10	2	6	0

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Mean	3.24	3.08	2.89	2.51
SD	1.139	1.173	1.281	1.336
Median	4.00	4.00	4.00	2.00
Sleep Disturbed				
N-obs	82	89	177	91
N-miss	10	3	6	0
Mean	2.20	1.80	1.60	1.14
SD	1.494	1.568	1.431	1.287
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	82	89	177	91
N-miss	10	3	6	0
Mean	1.94	1.49	1.24	0.99
SD	1.494	1.407	1.324	1.278
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	82	89	177	91
N-miss	10	3	6	0
Mean	1.49	1.19	1.01	0.70
SD	1.525	1.364	1.241	1.080
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	82	89	177	91
N-miss	10	3	6	0
Mean	2.38	1.92	1.59	1.51
SD	1.561	1.456	1.516	1.516
Median	3.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	82	89	177	91
N-miss	10	3	6	0
Mean	2.93	2.56	2.02	1.76
SD	1.395	1.446	1.567	1.486
Median	4.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	82	89	177	91
N-miss	10	3	6	0
Mean	3.06	2.96	2.49	2.43
SD	1.251	1.287	1.439	1.431
Median	4.00	4.00	2.00	3.00

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Total POEM Score				
N-obs	82	89	177	91
N-miss	10	3	6	0
Mean	17.23	15.02	12.84	11.03
SD	7.746	7.453	7.709	7.285
Median	19.00	14.00	13.00	9.00
Week 8				
Skin Itchy				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	3.28	3.07	2.89	2.61
SD	1.085	1.242	1.313	1.411
Median	4.00	4.00	4.00	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	2.08	1.73	1.57	1.25
SD	1.575	1.554	1.511	1.392
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	1.82	1.46	1.35	1.00
SD	1.421	1.368	1.330	1.215
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	1.38	1.15	1.09	0.87
SD	1.362	1.323	1.301	1.198
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	2.20	2.02	1.60	1.44
SD	1.471	1.596	1.585	1.438
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	2.84	2.48	2.08	1.71
SD	1.523	1.428	1.551	1.554
Median	4.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	3.18	2.76	2.49	2.37
SD	1.227	1.445	1.391	1.591
Median	4.00	3.00	2.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	79	85	171	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	16.77	14.68	13.06	11.24
SD	7.222	7.752	7.908	7.401
Median	17.00	15.00	12.00	11.00
Week 12				
Skin Itchy				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	3.18	2.95	2.89	2.65
SD	1.117	1.270	1.283	1.412
Median	4.00	4.00	3.50	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	1.83	1.58	1.40	1.17
SD	1.454	1.473	1.399	1.391
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	1.79	1.53	1.34	1.12
SD	1.373	1.431	1.385	1.250
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Mean	1.08	1.13	1.12	0.79
SD	1.172	1.304	1.349	1.139
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	2.13	1.99	1.69	1.58
SD	1.574	1.605	1.617	1.491
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	2.57	2.39	2.18	1.84
SD	1.518	1.523	1.583	1.510
Median	3.00	3.00	2.00	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	2.90	2.86	2.56	2.49
SD	1.344	1.318	1.435	1.412
Median	4.00	4.00	3.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	72	79	170	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	15.49	14.43	13.19	11.64
SD	7.566	7.512	8.056	7.636
Median	16.00	15.00	12.50	10.00
Week 16				
Skin Itchy				
N-obs	66	74	163	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	3.26	2.97	2.90	2.43
SD	1.141	1.292	1.311	1.372
Median	4.00	4.00	4.00	2.00
Sleep Disturbed				
N-obs	66	74	162	83
N-miss	26	18	21	8
Mean	1.82	1.54	1.47	0.92
SD	1.498	1.357	1.406	1.251

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Bleeding				
N-obs	66	74	163	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	1.71	1.39	1.39	1.01
SD	1.486	1.343	1.363	1.264
Median	1.50	1.00	1.00	0.00
Oozing Fluid				
N-obs	65	74	163	83
N-miss	27	18	20	8
Mean	1.18	1.00	1.18	0.87
SD	1.357	1.216	1.266	1.217
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	66	74	163	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	2.23	1.88	1.72	1.42
SD	1.547	1.543	1.577	1.424
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	66	74	163	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	2.47	2.54	2.21	1.72
SD	1.491	1.464	1.558	1.476
Median	3.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	66	74	163	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	3.06	2.80	2.71	2.14
SD	1.357	1.324	1.478	1.515
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Total POEM Score				
N-obs	66	74	163	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	15.71	14.12	13.57	10.52
SD	7.512	7.287	7.783	7.466
Median	17.00	15.50	14.00	10.00
Week 20				

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Skin Itchy				
N-obs	62	72	154	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	2.90	2.64	2.91	2.67
SD	1.289	1.335	1.254	1.332
Median	4.00	2.00	3.00	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	62	72	154	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	1.65	1.32	1.31	1.09
SD	1.438	1.412	1.359	1.315
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	62	72	154	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	1.71	1.10	1.40	1.22
SD	1.419	1.200	1.291	1.342
Median	1.50	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	61	72	154	81
N-miss	31	20	29	10
Mean	1.20	1.01	1.15	1.00
SD	1.376	1.369	1.322	1.194
Median	1.00	0.00	1.00	1.00
Skin Cracked				
N-obs	62	72	154	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	2.08	1.88	1.79	1.68
SD	1.518	1.538	1.528	1.430
Median	2.00	1.00	1.50	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	62	72	154	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	2.55	2.43	2.21	2.06
SD	1.511	1.481	1.498	1.552
Median	2.50	2.00	2.00	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	62	72	154	81
N-miss	30	20	29	10

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Mean	2.95	2.79	2.49	2.51
SD	1.299	1.453	1.397	1.509
Median	4.00	4.00	3.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	62	72	154	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	15.02	13.17	13.25	12.22
SD	7.587	7.813	7.493	7.652
Median	14.00	12.50	13.00	12.00
Week 24				
Skin Itchy				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	3.05	2.96	2.89	2.40
SD	1.238	1.239	1.340	1.431
Median	4.00	4.00	4.00	2.00
Sleep Disturbed				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	1.69	1.29	1.41	0.97
SD	1.477	1.372	1.418	1.280
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Bleeding				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	1.76	1.26	1.40	1.03
SD	1.524	1.192	1.312	1.190
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	1.29	1.00	1.22	0.96
SD	1.301	1.172	1.238	1.086
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Skin Cracked				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	2.08	1.94	1.86	1.45
SD	1.684	1.485	1.588	1.385

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=92)	BARI 2-mg (N=183)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	2.68	2.46	2.31	1.89
SD	1.491	1.440	1.515	1.542
Median	3.00	2.50	2.00	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	3.02	2.82	2.70	2.34
SD	1.358	1.292	1.426	1.574
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Total POEM Score				
N-obs	59	68	147	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	15.58	13.74	13.79	11.04
SD	8.167	7.002	7.641	7.560
Median	16.00	14.00	14.00	10.00
BARI = baricitinib; ITT = intention to treat; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; SD = standard deviation. POEM Population includes patients from the ITT Population who have a POEM score >= 4.0 at baseline.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-23: Zusammenfassende Statistik für den POEM Score und die POEM Subscores (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Baseline				
Skin Itchy				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	3.86	3.81	3.83	3.77
SD	0.544	0.595	0.572	0.716
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Sleep Disturbed				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	2.86	3.01	2.76	2.69
SD	1.364	1.355	1.386	1.427
Median	3.00	4.00	3.00	3.00
Skin Bleeding				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	2.41	2.48	2.61	2.46
SD	1.534	1.464	1.342	1.417
Median	2.00	3.00	3.00	2.00
Oozing Fluid				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	2.05	2.25	2.21	2.16
SD	1.492	1.479	1.508	1.478
Median	2.00	2.00	2.00	2.00
Skin Cracked				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	2.99	2.90	2.93	2.85
SD	1.264	1.415	1.434	1.406
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Skin Flaking off				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	3.39	3.31	3.29	3.16
SD	1.094	1.123	1.219	1.186
Median	4.00	4.00	4.00	4.00

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Skin Dry or Rough				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	3.78	3.62	3.67	3.70
SD	0.689	0.736	0.798	0.723
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Total POEM Score				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	21.34	21.35	21.30	20.80
SD	5.742	6.001	5.853	5.978
Median	23.00	23.00	22.00	22.00
Week 1				
Skin Itchy				
N-obs	90	90	182	91
N-miss	3	3	3	1
Mean	3.40	3.12	3.01	2.95
SD	1.015	1.120	1.192	1.223
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Sleep Disturbed				
N-obs	90	90	182	91
N-miss	3	3	3	1
Mean	2.44	2.09	2.01	1.75
SD	1.462	1.387	1.432	1.296
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Skin Bleeding				
N-obs	89	89	182	91
N-miss	4	4	3	1
Mean	2.08	1.74	1.44	1.40
SD	1.546	1.473	1.285	1.237
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	90	89	182	91
N-miss	3	4	3	1
Mean	1.71	1.26	1.15	0.99
SD	1.448	1.353	1.242	1.070
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Cracked				
N-obs	90	89	182	91

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
N-miss	3	4	3	1
Mean	2.59	2.11	1.97	1.97
SD	1.453	1.480	1.471	1.487
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Skin Flaking off				
N-obs	90	89	182	91
N-miss	3	4	3	1
Mean	2.99	2.73	2.47	2.30
SD	1.302	1.321	1.425	1.441
Median	4.00	3.00	2.50	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	90	89	182	91
N-miss	3	4	3	1
Mean	3.30	2.97	2.84	2.86
SD	1.086	1.292	1.280	1.313
Median	4.00	4.00	3.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	90	89	182	91
N-miss	3	4	3	1
Mean	18.49	15.99	14.87	14.20
SD	6.980	7.191	7.100	6.588
Median	19.00	16.00	15.00	14.00
Week 2				
Skin Itchy				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	3.24	2.96	2.87	2.52
SD	1.105	1.192	1.254	1.336
Median	4.00	3.00	3.00	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	2.14	1.89	1.71	1.24
SD	1.555	1.472	1.394	1.186
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	1.99	1.46	1.38	1.01

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
SD	1.495	1.463	1.353	1.260
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	1.50	1.25	1.05	0.66
SD	1.416	1.387	1.194	1.077
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	90	90	183	91
N-miss	3	3	2	1
Mean	2.49	2.02	1.72	1.53
SD	1.471	1.499	1.484	1.493
Median	3.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	2.89	2.51	2.13	1.82
SD	1.418	1.440	1.567	1.517
Median	4.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	3.18	2.82	2.54	2.45
SD	1.250	1.322	1.390	1.408
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Total POEM Score				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	17.43	14.89	13.41	11.23
SD	7.482	7.648	7.538	7.174
Median	19.00	15.00	13.00	9.00
Week 4				
Skin Itchy				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	3.22	3.07	2.88	2.51
SD	1.159	1.172	1.286	1.336
Median	4.00	4.00	4.00	2.00

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Sleep Disturbed				
N-obs	83	90	178	91
N-miss	10	3	7	1
Mean	2.17	1.79	1.59	1.14
SD	1.505	1.561	1.432	1.287
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	83	90	178	91
N-miss	10	3	7	1
Mean	1.92	1.48	1.24	0.99
SD	1.500	1.408	1.324	1.278
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	83	90	178	91
N-miss	10	3	7	1
Mean	1.47	1.18	1.00	0.70
SD	1.525	1.362	1.240	1.080
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	83	90	178	91
N-miss	10	3	7	1
Mean	2.35	1.90	1.58	1.51
SD	1.573	1.461	1.517	1.516
Median	3.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	83	90	178	91
N-miss	10	3	7	1
Mean	2.89	2.53	2.02	1.76
SD	1.423	1.463	1.564	1.486
Median	4.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	83	90	178	91
N-miss	10	3	7	1
Mean	3.04	2.96	2.48	2.43
SD	1.263	1.280	1.439	1.431
Median	4.00	4.00	2.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	83	90	178	91

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
N-miss	10	3	7	1
Mean	17.05	14.92	12.79	11.03
SD	7.879	7.472	7.723	7.285
Median	19.00	14.00	13.00	9.00
Week 8				
Skin Itchy				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	3.29	3.05	2.88	2.61
SD	1.081	1.255	1.317	1.411
Median	4.00	4.00	4.00	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	2.10	1.71	1.56	1.25
SD	1.580	1.556	1.507	1.392
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	1.80	1.44	1.34	1.00
SD	1.427	1.369	1.330	1.215
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	1.38	1.14	1.08	0.87
SD	1.354	1.321	1.300	1.198
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	2.18	2.00	1.59	1.44
SD	1.482	1.601	1.585	1.438
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	2.80	2.45	2.07	1.71

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
SD	1.546	1.444	1.554	1.554
Median	4.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	3.14	2.74	2.48	2.37
SD	1.270	1.449	1.391	1.591
Median	4.00	3.00	2.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	16.68	14.53	13.01	11.24
SD	7.228	7.827	7.922	7.401
Median	17.00	14.50	12.00	11.00
Week 12				
Skin Itchy				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	3.19	2.96	2.88	2.65
SD	1.114	1.267	1.287	1.412
Median	4.00	4.00	3.00	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	1.81	1.56	1.40	1.17
SD	1.459	1.474	1.395	1.391
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	1.77	1.51	1.33	1.12
SD	1.380	1.432	1.385	1.250
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	1.08	1.11	1.11	0.79
SD	1.164	1.302	1.348	1.139
Median	1.00	1.00	1.00	0.00

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Skin Cracked				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	2.11	1.96	1.68	1.58
SD	1.568	1.610	1.618	1.491
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	2.55	2.36	2.17	1.84
SD	1.519	1.536	1.587	1.510
Median	3.00	3.00	2.00	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	2.88	2.84	2.55	2.49
SD	1.353	1.326	1.444	1.412
Median	4.00	4.00	3.00	3.00
Total POEM Score				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	15.38	14.31	13.13	11.64
SD	7.564	7.538	8.078	7.636
Median	16.00	15.00	12.00	10.00
Week 16				
Skin Itchy				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	3.22	2.97	2.89	2.43
SD	1.165	1.284	1.315	1.372
Median	4.00	4.00	4.00	2.00
Sleep Disturbed				
N-obs	67	75	163	83
N-miss	26	18	22	9
Mean	1.81	1.52	1.46	0.92
SD	1.490	1.359	1.407	1.251
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Bleeding				

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	1.69	1.37	1.38	1.01
SD	1.489	1.343	1.363	1.264
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Oozing Fluid				
N-obs	66	75	164	83
N-miss	27	18	21	9
Mean	1.18	0.99	1.17	0.87
SD	1.346	1.214	1.266	1.217
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Cracked				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	2.21	1.85	1.71	1.42
SD	1.543	1.548	1.578	1.424
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	2.43	2.53	2.20	1.72
SD	1.510	1.455	1.563	1.476
Median	3.00	3.00	2.00	1.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	3.03	2.79	2.70	2.14
SD	1.370	1.318	1.479	1.515
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Total POEM Score				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	15.55	14.03	13.50	10.52
SD	7.568	7.284	7.812	7.466
Median	17.00	15.00	13.50	10.00
Week 20				
Skin Itchy				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Mean	2.87	2.66	2.90	2.67
SD	1.301	1.336	1.260	1.332
Median	4.00	2.00	3.00	3.00
Sleep Disturbed				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	1.63	1.30	1.30	1.09
SD	1.429	1.411	1.359	1.315
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Skin Bleeding				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	1.68	1.10	1.39	1.22
SD	1.424	1.192	1.291	1.342
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	62	73	155	81
N-miss	31	20	30	11
Mean	1.18	1.00	1.14	1.00
SD	1.373	1.364	1.321	1.194
Median	1.00	0.00	1.00	1.00
Skin Cracked				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	2.06	1.85	1.78	1.68
SD	1.512	1.543	1.530	1.430
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	2.52	2.41	2.20	2.06
SD	1.512	1.480	1.496	1.552
Median	2.00	2.00	2.00	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	2.92	2.78	2.48	2.51
SD	1.311	1.446	1.407	1.509
Median	4.00	4.00	3.00	3.00

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
Total POEM Score				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	14.86	13.10	13.18	12.22
SD	7.630	7.782	7.524	7.652
Median	14.00	12.00	13.00	12.00
Week 24				
Skin Itchy				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	3.02	2.97	2.88	2.40
SD	1.255	1.236	1.345	1.431
Median	4.00	4.00	4.00	2.00
Sleep Disturbed				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	1.68	1.29	1.41	0.97
SD	1.467	1.362	1.413	1.280
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Skin Bleeding				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	1.73	1.26	1.39	1.03
SD	1.528	1.184	1.313	1.190
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Oozing Fluid				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	1.28	0.99	1.22	0.96
SD	1.290	1.169	1.237	1.086
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Skin Cracked				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	2.07	1.93	1.85	1.45
SD	1.676	1.478	1.584	1.385
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Skin Flaking off				

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score and Subscores (observed)				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	2.65	2.45	2.30	1.89
SD	1.494	1.430	1.514	1.542
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Skin Dry or Rough				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	2.98	2.84	2.70	2.34
SD	1.372	1.290	1.422	1.574
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Total POEM Score				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	15.42	13.72	13.74	11.04
SD	8.191	6.951	7.642	7.560
Median	16.00	14.00	14.00	10.00
BARI = baricitinib; ITT = intention to treat; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = Placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-24: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des POEM Scores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	1 (1.1)
Week 1				
N-visit	92 (100.0)	92 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (97.8) (96.8)	89 (96.7) (95.7)	182 (98.9) (98.4)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	2 (2.2) (2.2)	3 (3.3) (3.2)	2 (1.1) (1.1)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	0
Week 2				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (98.9) (96.8)	91 (97.8) (97.8)	183 (100.0) (98.9)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.1) (1.1)	2 (2.2) (2.2)	0	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
N-visit	87 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	83 (95.4) (89.2)	90 (98.9) (96.8)	178 (97.8) (96.2)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	4 (4.6) (4.3)	1 (1.1) (1.1)	4 (2.2) (2.2)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	6 (6.5)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	86 (96.6) (92.5)	172 (96.1) (93.0)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	3 (3.4) (3.2)	7 (3.9) (3.8)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	73 (92.4) (78.5)	80 (96.4) (86.0)	171 (98.3) (92.4)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	6 (7.6) (6.5)	3 (3.6) (3.2)	3 (1.7) (1.6)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	67 (93.1) (72.0)	75 (93.8) (80.6)	164 (94.8) (88.6)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	5 (6.9) (5.4)	5 (6.3) (5.4)	9 (5.2) (4.9)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 20				

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of POEM Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
N-visit	63 (100.0)	74 (100.0)	165 (100.0)	84 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	63 (100.0) (67.7)	73 (98.6) (78.5)	155 (93.9) (83.8)	81 (96.4) (88.0)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.4) (1.1)	10 (6.1) (5.4)	3 (3.6) (3.3)
N-miss (%2)	30 (32.3)	19 (20.4)	20 (10.8)	8 (8.7)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	60 (98.4) (64.5)	69 (95.8) (74.2)	148 (96.1) (80.0)	73 (93.6) (79.3)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.6) (1.1)	3 (4.2) (3.2)	6 (3.9) (3.2)	5 (6.4) (5.4)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; PRO = patient reported outcome. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) für patientenberichtete Symptomatik in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik					
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)	57/92 (61,96)	31/93 (33,33)	1,82 [1,31; 2,53] 0,0003	3,44 [1,86; 6,34] <0,0001	0,288 [0,154; 0,422] <0,0001
Bari: Baricitinib; ITT: Intention to treat; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2. Patienten mit fehlenden Werten und Patienten mit POEM Score < 4,0 zu Baseline wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-26: Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (POEM Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)									
JAIN												
JAIN=Morbidity - POEM ≥ 4.0 response (POEM) POEM Population 4.0												
31/92 (33.70)	46/92 (50.00)	102/183 (55.74)	57/91 (62.64)	1.476 [1.040, 2.094] 0.0291	1.961 [1.076, 3.574] 0.0279	0.162 [0.023, 0.301] 0.0225	1.663 [1.216, 2.274] 0.0014	2.480 [1.466, 4.196] 0.0007	0.220 [0.100, 0.339] 0.0003	1.817 [1.310, 2.522] 0.0004	3.388 [1.837, 6.250] <0.0001	0.287 [0.152, 0.422] <0.0001
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI). POEM Population includes patients from the ITT Population who have a POEM Score ≥ 4.0 at baseline.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-27: Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)									
JAIN												
JAIN=Morbidity - POEM ≥ 4.0 response (POEM) ITT Population												
31/93 (33.33)	46/93 (49.46)	102/185 (55.14)	57/92 (61.96)	1.477 [1.040, 2.097] 0.0291	1.957 [1.075, 3.562] 0.0281	0.159 [0.021, 0.297] 0.0235	1.669 [1.220, 2.283] 0.0013	2.489 [1.472, 4.209] 0.0007	0.218 [0.100, 0.337] 0.0003	1.825 [1.315, 2.533] 0.0003	3.437 [1.864, 6.340] <0.0001	0.288 [0.154, 0.422] <0.0001
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI). POEM Population includes patients from the ITT Population who have a POEM Score ≥ 4.0 at baseline.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-28: Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Total POEM Score	Week 1	93 21.34 (5.74)	90 -2.926 (0.624)	92 21.47 (5.93)	89 -5.272 (0.624)	184 21.30 (5.85)	182 -6.585 (0.459)	91 20.80 (5.98)	91 -6.893 (0.623)
Total POEM Score	Week 2		90 -4.007 (0.683)		91 -6.476 (0.679)		183 -8.004 (0.499)		91 -9.861 (0.682)
Total POEM Score	Week 4		83 -4.059 (0.725)		90 -6.538 (0.711)		178 -8.484 (0.521)		91 -10.066 (0.711)
Total POEM Score	Week 8		80 -4.580 (0.773)		86 -6.780 (0.754)		172 -8.025 (0.550)		89 -9.657 (0.750)
Total POEM Score	Week 12		73 -5.360 (0.825)		80 -6.398 (0.801)		171 -7.879 (0.575)		86 -8.917 (0.789)
Total POEM Score	Week 16		67 -4.802 (0.824)		75 -6.499 (0.792)		164 -7.398 (0.562)		83 -9.819 (0.772)
Total POEM Score	Week 20		63 -5.019 (0.843)		73 -7.378 (0.806)		155 -7.322 (0.573)		81 -8.049 (0.784)
Total POEM Score	Week 24		60 -4.565 (0.879)		69 -6.517 (0.840)		148 -6.648 (0.596)		73 -8.483 (0.824)
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-29: Veränderung des POEM Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Total POEM Score	Week 1	-2.346 [-4.00;-0.69] 0.0055 -0.3973 [-0.69;-0.10]	-3.659 [-5.09;-2.23] 0.0000 -0.5993 [-0.86;-0.34]	-3.967 [-5.62;-2.31] 0.0000 -0.6684 [-0.97;-0.37]
Total POEM Score	Week 2	-2.469 [-4.29;-0.65] 0.0079 -0.3810 [-0.68;-0.09]	-3.996 [-5.58;-2.42] 0.0000 -0.6001 [-0.86;-0.34]	-5.853 [-7.68;-4.03] 0.0000 -0.9015 [-1.21;-0.60]
Total POEM Score	Week 4	-2.479 [-4.40;-0.55] 0.0117 -0.3713 [-0.67;-0.07]	-4.425 [-6.10;-2.75] 0.0000 -0.6468 [-0.91;-0.38]	-6.007 [-7.93;-4.08] 0.0000 -0.8968 [-1.21;-0.58]
Total POEM Score	Week 8	-2.200 [-4.26;-0.14] 0.0363 -0.3163 [-0.62;-0.01]	-3.445 [-5.24;-1.65] 0.0002 -0.4838 [-0.75;-0.22]	-5.077 [-7.13;-3.02] 0.0000 -0.7253 [-1.04;-0.41]
Total POEM Score	Week 12	-1.039 [-3.24;1.16] 0.3544 -0.1461 [-0.46;0.17]	-2.519 [-4.43;-0.61] 0.0099 -0.3413 [-0.62;-0.07]	-3.558 [-5.74;-1.37] 0.0015 -0.4944 [-0.81;-0.18]
Total POEM Score	Week 16	-1.698 [-3.89;0.50] 0.1289 -0.2494 [-0.58;0.08]	-2.596 [-4.49;-0.70] 0.0075 -0.3671 [-0.65;-0.08]	-5.018 [-7.18;-2.85] 0.0000 -0.7265 [-1.06;-0.39]
	Week 20	-2.359 [-4.60;-0.12] 0.0390 -0.3471 [-0.69;-0.01]	-2.304 [-4.25;-0.36] 0.0203 -0.3286 [-0.62;-0.03]	-3.031 [-5.24;-0.82] 0.0073 -0.4394 [-0.77;-0.11]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Total POEM Score	Week 24	-1.951 [-4.29;0.39] 0.1018 -0.2828 [-0.63;0.06]	-2.083 [-4.11;-0.05] 0.0443 -0.2924 [-0.59;0.01]	-3.918 [-6.23;-1.60] 0.0010 -0.5646 [-0.91;-0.22]
<p>CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures; POEM: Patient Oriented Eczema Measure. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-30: Veränderung der POEM Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 1	93 3.86 (0.54)	90 -0.410 (0.119)	92 3.82 (0.59)	90 -0.634 (0.118)	184 3.83 (0.57)	182 -0.797 (0.087)	91 3.77 (0.72)	91 -0.812 (0.118)
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 2		90 -0.567 (0.127)		91 -0.809 (0.126)		183 -0.922 (0.092)		91 -1.239 (0.126)
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 4		83 -0.557 (0.130)		91 -0.700 (0.127)		178 -0.916 (0.094)		91 -1.250 (0.128)
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 8		80 -0.506 (0.138)		86 -0.740 (0.134)		172 -0.887 (0.098)		89 -1.126 (0.133)
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 12		73 -0.561 (0.144)		80 -0.785 (0.140)		171 -0.881 (0.100)		86 -1.057 (0.137)
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 16		67 -0.499 (0.150)		75 -0.731 (0.144)		164 -0.857 (0.101)		83 -1.244 (0.140)
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 20		63 -0.809 (0.152)		73 -1.044 (0.145)		155 -0.804 (0.103)		81 -1.019 (0.140)
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 24		60 -0.665 (0.156)		69 -0.725 (0.149)		148 -0.816 (0.105)		73 -1.176 (0.145)
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 1	93 2.86 (1.36)	90 -0.455 (0.122)	92 3.04 (1.33)	90 -0.845 (0.122)	184 2.76 (1.39)	182 -0.839 (0.089)	91 2.69 (1.43)	91 -1.051 (0.122)
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 2		90 -0.762 (0.129)		91 -1.098 (0.128)		183 -1.129 (0.094)		91 -1.564 (0.128)
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 4		83 -0.633 (0.139)		90 -1.199 (0.136)		178 -1.231 (0.099)		91 -1.665 (0.135)
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 8		80 -0.726 (0.152)		86 -1.242 (0.148)		172 -1.226 (0.107)		89 -1.535 (0.147)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N (SE) ^a	Change from Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N (SE) ^a	Change from Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N (SE) ^a	Change from Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 12	73 -0.971 (0.153)	80 -1.284 (0.148)	171 -1.394 (0.106)	86 -1.568 (0.145)				
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 16	67 -0.903 (0.153)	75 -1.236 (0.147)	163 -1.315 (0.104)	83 -1.811 (0.143)				
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 20	63 -0.989 (0.160)	73 -1.466 (0.153)	155 -1.415 (0.108)	81 -1.636 (0.148)				
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 24	60 -0.941 (0.162)	69 -1.417 (0.154)	148 -1.297 (0.109)	73 -1.627 (0.151)				
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 1	93 2.41 (1.53)	89 -0.377 (0.119)	92 2.50 (1.46)	89 -0.753 (0.118)	184 2.61 (1.34)	182 -1.152 (0.086)	91 2.46 (1.42)	91 -1.105 (0.118)
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 2	90 -0.487 (0.125)	91 -1.014 (0.124)	183 -1.197 (0.091)	91 -1.490 (0.125)				
	Week 4	83 -0.509 (0.128)	90 -1.020 (0.126)	178 -1.324 (0.092)	91 -1.513 (0.125)				
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 8	80 -0.630 (0.131)	86 -1.036 (0.128)	172 -1.173 (0.094)	89 -1.484 (0.127)				
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 12	73 -0.590 (0.141)	80 -0.878 (0.137)	171 -1.175 (0.098)	86 -1.330 (0.134)				
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 16	67 -0.601 (0.146)	75 -0.974 (0.140)	164 -1.133 (0.099)	83 -1.386 (0.136)				
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 20	63 -0.535 (0.146)	73 -1.238 (0.139)	155 -1.091 (0.099)	81 -1.175 (0.135)				
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 24	60 -0.537 (0.149)	69 -1.053 (0.142)	148 -1.079 (0.100)	73 -1.263 (0.139)				

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 1	93 2.05 (1.49)	90 -0.401 (0.116)	92 2.27 (1.47)	89 -0.926 (0.116)	184 2.21 (1.51)	182 -1.038 (0.085)	91 2.16 (1.48)	91 -1.180 (0.116)
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 2		90 -0.618 (0.117)		91 -0.964 (0.116)		183 -1.128 (0.085)		91 -1.509 (0.117)
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 4		83 -0.619 (0.128)		90 -1.043 (0.126)		178 -1.148 (0.092)		91 -1.464 (0.125)
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 8		80 -0.754 (0.136)		86 -1.040 (0.132)		172 -1.060 (0.096)		89 -1.261 (0.131)
	Week 12		73 -0.951 (0.140)		80 -1.002 (0.135)		171 -1.026 (0.097)		86 -1.315 (0.133)
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 16		66 -0.807 (0.143)		75 -1.124 (0.137)		164 -0.959 (0.097)		83 -1.219 (0.133)
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 20		62 -0.722 (0.150)		73 -1.110 (0.142)		155 -0.976 (0.101)		81 -1.068 (0.138)
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 24		60 -0.691 (0.148)		69 -1.072 (0.141)		148 -0.886 (0.099)		73 -1.060 (0.138)
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 1	93 2.99 (1.26)	90 -0.417 (0.136)	92 2.93 (1.39)	89 -0.842 (0.137)	184 2.93 (1.43)	182 -1.024 (0.100)	91 2.85 (1.41)	91 -0.976 (0.136)
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 2		90 -0.517 (0.140)		90 -0.934 (0.140)		183 -1.262 (0.102)		91 -1.416 (0.140)
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 4		83 -0.642 (0.148)		90 -1.060 (0.145)		178 -1.367 (0.106)		91 -1.438 (0.145)
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 8		80 -0.819 (0.160)		86 -0.920 (0.156)		172 -1.327 (0.113)		89 -1.474 (0.155)
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 12		73 -0.838 (0.165)		80 -0.878 (0.160)		171 -1.233 (0.114)		86 -1.284 (0.157)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		N	LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 16	67	-0.635 (0.170)	75	-0.985 (0.163)	164	-1.166 (0.115)	83	-1.396 (0.159)
	Week 20	63	-0.721 (0.169)	73	-0.998 (0.161)	155	-1.028 (0.115)	81	-1.134 (0.157)
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 24	60	-0.747 (0.182)	69	-0.884 (0.173)	148	-0.948 (0.122)	73	-1.201 (0.170)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 1	93	-0.337 (0.129)	92	-0.555 (0.129)	184	-0.817 (0.095)	91	-0.905 (0.129)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 2	90	-0.439 (0.141)	91	-0.767 (0.141)	183	-1.146 (0.103)	91	-1.376 (0.141)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 4	83	-0.414 (0.151)	90	-0.749 (0.147)	178	-1.238 (0.108)	91	-1.451 (0.147)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 8	80	-0.510 (0.161)	86	-0.825 (0.156)	172	-1.156 (0.114)	89	-1.478 (0.155)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 12	73	-0.696 (0.167)	80	-0.841 (0.162)	171	-1.052 (0.115)	86	-1.294 (0.159)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 16	67	-0.739 (0.167)	75	-0.679 (0.161)	164	-0.998 (0.114)	83	-1.351 (0.156)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 20	63	-0.589 (0.166)	73	-0.786 (0.159)	155	-0.918 (0.113)	81	-1.000 (0.154)
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 24	60	-0.466 (0.174)	69	-0.703 (0.166)	148	-0.811 (0.117)	73	-1.106 (0.163)
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 1	93	-0.442 (0.127)	92	-0.639 (0.126)	184	-0.838 (0.093)	91	-0.836 (0.126)
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 2	90	-0.557 (0.142)	91	-0.810 (0.141)	183	-1.139 (0.103)	91	-1.238 (0.141)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a	N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a	N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a	N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 4	83 -0.654 (0.147)	90 -0.690 (0.143)	178 -1.179 (0.105)	91 -1.261 (0.143)				
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 8	80 -0.568 (0.154)	86 -0.897 (0.150)	172 -1.150 (0.109)	89 -1.291 (0.149)				
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 12	73 -0.792 (0.156)	80 -0.733 (0.151)	171 -1.084 (0.108)	86 -1.132 (0.149)				
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 16	67 -0.577 (0.165)	75 -0.749 (0.159)	164 -0.905 (0.112)	83 -1.428 (0.155)				
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 20	63 -0.683 (0.163)	73 -0.748 (0.155)	155 -1.064 (0.110)	81 -1.077 (0.150)				
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 24	60 -0.605 (0.168)	69 -0.702 (0.160)	148 -0.835 (0.113)	73 -1.150 (0.157)				
IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: intention to treat; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-31: Veränderung der POEM Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 1	-0.224 [-0.54;0.09] 0.1643 -0.1991 [-0.49;0.09]	-0.387 [-0.66;-0.11] 0.0057 -0.3350 [-0.59;-0.08]	-0.402 [-0.72;-0.09] 0.0129 -0.3563 [-0.65;-0.06]
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 2	-0.241 [-0.58;0.10] 0.1610 -0.2012 [-0.49;0.09]	-0.354 [-0.65;-0.06] 0.0179 -0.2880 [-0.54;-0.03]	-0.672 [-1.01;-0.33] 0.0001 -0.5591 [-0.86;-0.26]
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 4	-0.143 [-0.49;0.20] 0.4159 -0.1193 [-0.42;0.18]	-0.359 [-0.66;-0.06] 0.0200 -0.2918 [-0.55;-0.03]	-0.693 [-1.04;-0.35] 0.0001 -0.5753 [-0.88;-0.27]
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 8	-0.234 [-0.60;0.13] 0.2112 -0.1887 [-0.49;0.12]	-0.381 [-0.70;-0.06] 0.0196 -0.3005 [-0.57;-0.03]	-0.620 [-0.99;-0.25] 0.0009 -0.4978 [-0.80;-0.19]
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 12	-0.224 [-0.61;0.16] 0.2521 -0.1808 [-0.50;0.14]	-0.320 [-0.65;0.01] 0.0595 -0.2493 [-0.52;0.03]	-0.495 [-0.88;-0.12] 0.0108 -0.3959 [-0.71;-0.08]
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 16	-0.231 [-0.63;0.17] 0.2562 -0.1867 [-0.52;0.14]	-0.358 [-0.70;-0.01] 0.0424 -0.2797 [-0.57;0.01]	-0.744 [-1.14;-0.35] 0.0002 -0.5941 [-0.92;-0.27]
	Week 20	-0.235 [-0.64;0.17] 0.2533 -0.1921 [-0.53;0.15]	0.005 [-0.35;0.36] 0.9798 0.0036 [-0.29;0.30]	-0.210 [-0.61;0.19] 0.2989 -0.1698 [-0.50;0.16]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Skin Itchy Because of Your Eczema	Week 24	-0.061 [-0.47;0.35] 0.7735 -0.0497 [-0.40;0.30]	-0.152 [-0.51;0.21] 0.4075 -0.1204 [-0.42;0.18]	-0.511 [-0.92;-0.10] 0.0146 -0.4166 [-0.76;-0.07]
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 1	-0.390 [-0.71;-0.07] 0.0187 -0.3368 [-0.63;-0.04]	-0.384 [-0.67;-0.10] 0.0075 -0.3229 [-0.58;-0.07]	-0.596 [-0.92;-0.27] 0.0003 -0.5140 [-0.81;-0.22]
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 2	-0.336 [-0.68;0.01] 0.0551 -0.2749 [-0.57;0.02]	-0.366 [-0.66;-0.07] 0.0159 -0.2927 [-0.55;-0.04]	-0.802 [-1.15;-0.46] 0.0000 -0.6563 [-0.96;-0.36]
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 4	-0.566 [-0.93;-0.20] 0.0027 -0.4440 [-0.75;-0.14]	-0.599 [-0.92;-0.28] 0.0003 -0.4593 [-0.72;-0.20]	-1.032 [-1.40;-0.66] 0.0000 -0.8078 [-1.12;-0.50]
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 8	-0.516 [-0.92;-0.11] 0.0128 -0.3777 [-0.68;-0.07]	-0.500 [-0.85;-0.15] 0.0057 -0.3585 [-0.63;-0.09]	-0.809 [-1.21;-0.40] 0.0001 -0.5895 [-0.90;-0.28]
	Week 12	-0.314 [-0.72;0.09] 0.1314 -0.2382 [-0.56;0.08]	-0.424 [-0.78;-0.07] 0.0190 -0.3112 [-0.59;-0.04]	-0.597 [-1.00;-0.19] 0.0039 -0.4492 [-0.76;-0.13]
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 16	-0.333 [-0.74;0.08] 0.1098 -0.2627 [-0.59;0.07]	-0.412 [-0.77;-0.06] 0.0225 -0.3142 [-0.60;-0.03]	-0.908 [-1.31;-0.51] 0.0000 -0.7076 [-1.04;-0.38]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 20	-0.477 [-0.90;-0.05] 0.0282 -0.3697 [-0.71;-0.03]	-0.427 [-0.80;-0.06] 0.0237 -0.3219 [-0.62;-0.03]	-0.648 [-1.07;-0.23] 0.0025 -0.4964 [-0.83;-0.16]
Sleep Disturbed Because of Your Eczema	Week 24	-0.476 [-0.91;-0.05] 0.0300 -0.3756 [-0.72;-0.03]	-0.356 [-0.73;0.02] 0.0615 -0.2723 [-0.57;0.03]	-0.686 [-1.11;-0.26] 0.0016 -0.5390 [-0.89;-0.19]
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 1	-0.375 [-0.69;-0.06] 0.0202 -0.3360 [-0.63;-0.04]	-0.775 [-1.05;-0.50] 0.0000 -0.6732 [-0.93;-0.41]	-0.728 [-1.04;-0.41] 0.0000 -0.6487 [-0.95;-0.35]
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 2	-0.527 [-0.86;-0.19] 0.0021 -0.4443 [-0.74;-0.15]	-0.710 [-1.00;-0.42] 0.0000 -0.5841 [-0.84;-0.33]	-1.003 [-1.34;-0.67] 0.0000 -0.8451 [-1.15;-0.54]
	Week 4	-0.511 [-0.85;-0.17] 0.0035 -0.4325 [-0.73;-0.13]	-0.814 [-1.11;-0.52] 0.0000 -0.6727 [-0.94;-0.41]	-1.003 [-1.34;-0.66] 0.0000 -0.8474 [-1.16;-0.54]
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 8	-0.406 [-0.76;-0.06] 0.0228 -0.3440 [-0.65;-0.04]	-0.543 [-0.85;-0.24] 0.0005 -0.4482 [-0.72;-0.18]	-0.854 [-1.20;-0.51] 0.0000 -0.7188 [-1.03;-0.41]
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 12	-0.288 [-0.66;0.09] 0.1327 -0.2375 [-0.56;0.08]	-0.586 [-0.91;-0.26] 0.0005 -0.4661 [-0.74;-0.19]	-0.740 [-1.11;-0.37] 0.0001 -0.6040 [-0.92;-0.29]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 16	-0.373 [-0.76;0.01] 0.0593 -0.3103 [-0.64;0.02]	-0.532 [-0.87;-0.20] 0.0020 -0.4275 [-0.71;-0.14]	-0.785 [-1.17;-0.40] 0.0001 -0.6459 [-0.98;-0.32]
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 20	-0.702 [-1.09;-0.32] 0.0004 -0.5987 [-0.94;-0.25]	-0.556 [-0.89;-0.22] 0.0013 -0.4595 [-0.76;-0.16]	-0.639 [-1.02;-0.26] 0.0010 -0.5381 [-0.87;-0.20]
Skin Bleeding Because of Your Eczema	Week 24	-0.516 [-0.91;-0.12] 0.0109 -0.4415 [-0.79;-0.09]	-0.541 [-0.89;-0.20] 0.0022 -0.4501 [-0.75;-0.15]	-0.726 [-1.12;-0.33] 0.0003 -0.6193 [-0.97;-0.27]
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 1	-0.525 [-0.84;-0.21] 0.0010 -0.4778 [-0.77;-0.18]	-0.637 [-0.91;-0.37] 0.0000 -0.5648 [-0.82;-0.31]	-0.778 [-1.09;-0.47] 0.0000 -0.7069 [-1.01;-0.41]
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 2	-0.346 [-0.66;-0.03] 0.0299 -0.3116 [-0.60;-0.02]	-0.509 [-0.78;-0.24] 0.0002 -0.4477 [-0.70;-0.19]	-0.890 [-1.20;-0.58] 0.0000 -0.8023 [-1.11;-0.50]
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 4	-0.424 [-0.77;-0.08] 0.0153 -0.3587 [-0.66;-0.06]	-0.528 [-0.83;-0.23] 0.0005 -0.4379 [-0.70;-0.17]	-0.845 [-1.19;-0.50] 0.0000 -0.7140 [-1.02;-0.41]
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 8	-0.286 [-0.65;0.08] 0.1207 -0.2349 [-0.54;0.07]	-0.307 [-0.62;0.01] 0.0565 -0.2464 [-0.51;0.02]	-0.507 [-0.87;-0.15] 0.0059 -0.4145 [-0.72;-0.11]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 12	-0.052 [-0.42;0.32] 0.7854 -0.0430 [-0.36;0.27]	-0.075 [-0.40;0.25] 0.6495 -0.0601 [-0.33;0.21]	-0.364 [-0.73;0.00] 0.0529 -0.3002 [-0.61;0.01]
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 16	-0.316 [-0.70;0.06] 0.1034 -0.2690 [-0.60;0.06]	-0.152 [-0.48;0.18] 0.3654 -0.1249 [-0.41;0.16]	-0.412 [-0.79;-0.04] 0.0315 -0.3460 [-0.67;-0.02]
	Week 20	-0.388 [-0.79;0.01] 0.0565 -0.3229 [-0.66;0.02]	-0.254 [-0.60;0.09] 0.1513 -0.2051 [-0.50;0.09]	-0.346 [-0.74;0.05] 0.0843 -0.2840 [-0.62;0.05]
Oozing Fluid Because of Your Eczema	Week 24	-0.381 [-0.77;0.01] 0.0583 -0.3281 [-0.68;0.02]	-0.195 [-0.54;0.15] 0.2624 -0.1639 [-0.46;0.14]	-0.369 [-0.76;0.02] 0.0630 -0.3171 [-0.66;0.03]
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 1	-0.425 [-0.79;-0.06] 0.0222 -0.3295 [-0.62;-0.03]	-0.607 [-0.92;-0.29] 0.0002 -0.4580 [-0.71;-0.20]	-0.559 [-0.92;-0.20] 0.0027 -0.4316 [-0.73;-0.14]
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 2	-0.417 [-0.79;-0.04] 0.0291 -0.3140 [-0.61;-0.02]	-0.745 [-1.07;-0.42] 0.0000 -0.5459 [-0.80;-0.29]	-0.899 [-1.27;-0.52] 0.0000 -0.6746 [-0.97;-0.38]
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 4	-0.417 [-0.81;-0.02] 0.0381 -0.3058 [-0.61;-0.01]	-0.724 [-1.07;-0.38] 0.0000 -0.5188 [-0.78;-0.25]	-0.796 [-1.19;-0.40] 0.0001 -0.5818 [-0.89;-0.28]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 8	-0.101 [-0.53;0.33] 0.6429 -0.0701 [-0.37;0.23]	-0.508 [-0.88;-0.14] 0.0075 -0.3457 [-0.61;-0.08]	-0.656 [-1.08;-0.23] 0.0026 -0.4535 [-0.76;-0.15]
	Week 12	-0.040 [-0.48;0.40] 0.8587 -0.0281 [-0.35;0.29]	-0.395 [-0.78;-0.01] 0.0425 -0.2689 [-0.54;0.01]	-0.446 [-0.88;-0.01] 0.0452 -0.3106 [-0.62;0.00]
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 16	-0.350 [-0.80;0.10] 0.1298 -0.2492 [-0.58;0.08]	-0.531 [-0.92;-0.14] 0.0081 -0.3651 [-0.65;-0.08]	-0.761 [-1.21;-0.31] 0.0009 -0.5350 [-0.86;-0.21]
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 20	-0.277 [-0.73;0.17] 0.2270 -0.2029 [-0.54;0.14]	-0.306 [-0.70;0.08] 0.1232 -0.2182 [-0.51;0.08]	-0.413 [-0.86;0.03] 0.0672 -0.2990 [-0.63;0.03]
Skin Cracked Because of Your Eczema	Week 24	-0.137 [-0.62;0.35] 0.5788 -0.0960 [-0.44;0.25]	-0.201 [-0.62;0.22] 0.3471 -0.1371 [-0.44;0.16]	-0.454 [-0.93;0.02] 0.0630 -0.3171 [-0.66;0.03]
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 1	-0.217 [-0.56;0.13] 0.2142 -0.1778 [-0.47;0.12]	-0.480 [-0.78;-0.18] 0.0016 -0.3812 [-0.64;-0.13]	-0.568 [-0.91;-0.22] 0.0013 -0.4627 [-0.76;-0.17]
	Week 2	-0.329 [-0.71;0.05] 0.0880 -0.2449 [-0.54;0.05]	-0.708 [-1.04;-0.38] 0.0000 -0.5150 [-0.77;-0.26]	-0.938 [-1.32;-0.56] 0.0000 -0.6979 [-1.00;-0.40]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
	Week 4	-0.335 [-0.74;0.07] 0.1020 -0.2413 [-0.54;0.06]	-0.824 [-1.17;-0.47] 0.0000 -0.5807 [-0.85;-0.32]	-1.037 [-1.44;-0.63] 0.0000 -0.7451 [-1.05;-0.44]
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 8	-0.315 [-0.74;0.11] 0.1494 -0.2181 [-0.52;0.09]	-0.646 [-1.02;-0.27] 0.0007 -0.4379 [-0.71;-0.17]	-0.968 [-1.40;-0.54] 0.0000 -0.6670 [-0.98;-0.36]
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 12	-0.145 [-0.59;0.30] 0.5221 -0.1011 [-0.42;0.22]	-0.356 [-0.74;0.03] 0.0710 -0.2397 [-0.51;0.04]	-0.598 [-1.04;-0.16] 0.0081 -0.4120 [-0.73;-0.10]
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 16	0.060 [-0.39;0.50] 0.7915 0.0434 [-0.29;0.37]	-0.259 [-0.64;0.13] 0.1870 -0.1811 [-0.47;0.10]	-0.612 [-1.05;-0.17] 0.0064 -0.4376 [-0.76;-0.11]
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 20	-0.197 [-0.64;0.24] 0.3796 -0.1473 [-0.48;0.19]	-0.329 [-0.71;0.05] 0.0916 -0.2386 [-0.53;0.06]	-0.411 [-0.85;0.02] 0.0640 -0.3027 [-0.63;0.03]
Skin Flaking off Because of Your Eczema	Week 24	-0.236 [-0.70;0.23] 0.3173 -0.1728 [-0.52;0.17]	-0.344 [-0.75;0.06] 0.0931 -0.2448 [-0.55;0.06]	-0.640 [-1.10;-0.18] 0.0065 -0.4657 [-0.81;-0.12]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 1	-0.197 [-0.53;0.14] 0.2504 -0.1648 [-0.46;0.13]	-0.396 [-0.69;-0.11] 0.0078 -0.3215 [-0.58;-0.07]	-0.394 [-0.73;-0.06] 0.0216 -0.3279 [-0.62;-0.03]
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 2	-0.254 [-0.63;0.13] 0.1903 -0.1885 [-0.48;0.10]	-0.582 [-0.91;-0.25] 0.0006 -0.4228 [-0.68;-0.17]	-0.681 [-1.06;-0.30] 0.0005 -0.5052 [-0.80;-0.21]
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 4	-0.037 [-0.43;0.35] 0.8525 -0.0274 [-0.33;0.27]	-0.526 [-0.87;-0.19] 0.0025 -0.3818 [-0.64;-0.12]	-0.607 [-1.00;-0.22] 0.0023 -0.4493 [-0.75;-0.15]
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 8	-0.329 [-0.74;0.08] 0.1158 -0.2381 [-0.54;0.07]	-0.582 [-0.94;-0.22] 0.0015 -0.4121 [-0.68;-0.14]	-0.723 [-1.13;-0.31] 0.0006 -0.5200 [-0.83;-0.21]
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 12	0.060 [-0.36;0.48] 0.7788 0.0443 [-0.27;0.36]	-0.291 [-0.65;0.07] 0.1136 -0.2092 [-0.48;0.07]	-0.340 [-0.75;0.07] 0.1059 -0.2501 [-0.56;0.06]
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 16	-0.172 [-0.61;0.27] 0.4436 -0.1259 [-0.46;0.20]	-0.328 [-0.71;0.05] 0.0916 -0.2316 [-0.52;0.05]	-0.851 [-1.28;-0.42] 0.0001 -0.6146 [-0.94;-0.29]
	Week 20	-0.066 [-0.50;0.37] 0.7652 -0.0502 [-0.39;0.29]	-0.382 [-0.76;-0.01] 0.0461 -0.2830 [-0.58;0.01]	-0.395 [-0.82;0.03] 0.0683 -0.2977 [-0.63;0.03]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Skin Dry or Rough Because of Your Eczema	Week 24	-0.096 [-0.54;0.35] 0.6717 -0.0732 [-0.42;0.27]	-0.230 [-0.62;0.16] 0.2444 -0.1692 [-0.47;0.13]	-0.545 [-0.99;-0.10] 0.0157 -0.4117 [-0.76;-0.07]
<p>CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: intention to treat; MMRM: mixed model for repeated measures; POEM: Patient Oriented Eczema Measure.</p> <p>The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p> <p>a: p-value based on MMRM model.</p> <p>Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

Schlafstörungen (ADSS)

Anhang 4-G-Tabelle 4-32: Zusammenfassende Statistik für ADSS Item 1, Item 2 und Item 3 (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of ADSS Item 1, 2, 3 Score (observed)				
Baseline				
ADSS Item 1				
N-obs	93	92	183	90
N-miss	0	1	2	2
Mean	2.16	2.23	1.96	2.04
SD	1.115	1.056	1.107	1.196
Median	2.00	2.21	2.00	2.00
ADSS Item 2				
N-obs	93	92	183	90
N-miss	0	1	2	2
Mean	1.63	2.16	1.92	2.13
SD	1.627	2.661	3.070	1.794
Median	1.40	1.62	1.29	1.71
ADSS Item 3				
N-obs	75	77	142	72
N-miss	18	16	43	20
Mean	2.38	2.55	2.40	2.45
SD	1.001	0.905	0.891	1.006
Median	2.29	2.50	2.40	2.69
Week 1				
ADSS Item 1				
N-obs	93	92	181	90
N-miss	0	1	4	2
Mean	1.81	1.67	1.47	1.28
SD	1.114	1.074	0.993	0.879
Median	1.86	1.43	1.50	1.14
ADSS Item 2				
N-obs	93	92	181	90
N-miss	0	1	4	2
Mean	1.23	1.53	1.29	1.23
SD	1.362	2.142	2.122	1.247
Median	1.00	1.00	0.71	0.79
ADSS Item 3				
N-obs	56	52	95	46
N-miss	37	41	90	46
Mean	2.34	2.30	2.09	1.83

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of ADSS Item 1, 2, 3 Score (observed)				
SD	0.868	1.006	0.773	0.733
Median	2.29	2.15	2.00	1.71
Week 2				
ADSS Item 1				
N-obs	91	92	177	89
N-miss	2	1	8	3
Mean	1.73	1.44	1.24	1.00
SD	1.165	1.050	0.970	0.860
Median	1.71	1.14	1.17	1.00
ADSS Item 2				
N-obs	91	92	177	89
N-miss	2	1	8	3
Mean	1.18	1.18	1.00	0.80
SD	1.323	1.638	1.956	1.066
Median	0.86	0.71	0.43	0.29
ADSS Item 3				
N-obs	50	50	71	34
N-miss	43	43	114	58
Mean	2.35	2.03	1.91	1.74
SD	0.882	1.077	0.811	0.778
Median	2.31	2.00	1.80	1.70
Week 4				
ADSS Item 1				
N-obs	85	90	174	88
N-miss	8	3	11	4
Mean	1.73	1.38	1.16	0.90
SD	1.193	1.024	0.973	0.909
Median	1.86	1.14	1.00	0.86
ADSS Item 2				
N-obs	85	90	174	88
N-miss	8	3	11	4
Mean	1.03	1.28	0.97	0.68
SD	1.297	2.488	1.878	0.900
Median	0.83	0.50	0.38	0.29
ADSS Item 3				
N-obs	45	43	72	35
N-miss	48	50	113	57
Mean	2.36	2.15	1.84	1.71
SD	0.918	1.000	0.825	0.989
Median	2.14	2.14	1.86	1.43

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of ADSS Item 1, 2, 3 Score (observed)				
Week 8				
ADSS Item 1				
N-obs	80	85	163	87
N-miss	13	8	22	5
Mean	1.51	1.27	1.07	0.87
SD	1.190	1.118	0.957	0.964
Median	1.14	1.00	1.00	0.57
ADSS Item 2				
N-obs	80	85	163	87
N-miss	13	8	22	5
Mean	1.02	1.08	0.88	0.67
SD	1.361	2.308	2.456	1.211
Median	0.66	0.43	0.14	0.14
ADSS Item 3				
N-obs	37	38	54	25
N-miss	56	55	131	67
Mean	2.13	2.13	1.86	2.06
SD	0.982	0.961	0.856	1.078
Median	2.14	2.00	2.00	1.71
Week 12				
ADSS Item 1				
N-obs	75	79	162	86
N-miss	18	14	23	6
Mean	1.40	1.20	1.07	0.93
SD	1.135	1.184	0.955	1.076
Median	1.14	1.00	1.00	0.69
ADSS Item 2				
N-obs	75	79	162	86
N-miss	18	14	23	6
Mean	1.10	1.11	0.90	0.68
SD	1.704	2.957	2.478	1.064
Median	0.60	0.14	0.15	0.14
ADSS Item 3				
N-obs	35	33	49	28
N-miss	58	60	136	64
Mean	2.15	2.23	1.93	2.03
SD	0.998	1.111	0.831	1.124
Median	2.00	2.29	2.00	1.79
Week 16				

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of ADSS Item 1, 2, 3 Score (observed)				
ADSS Item 1				
N-obs	68	74	156	83
N-miss	25	19	29	9
Mean	1.26	1.13	1.07	0.83
SD	1.007	0.991	0.936	0.971
Median	1.00	1.00	1.00	0.57
ADSS Item 2				
N-obs	68	74	156	83
N-miss	25	19	29	9
Mean	0.94	0.82	0.93	0.58
SD	1.661	1.446	2.574	0.975
Median	0.41	0.29	0.17	0.00
ADSS Item 3				
N-obs	25	29	50	21
N-miss	68	64	135	71
Mean	1.97	1.95	1.96	2.07
SD	0.820	0.905	0.865	0.891
Median	2.00	2.00	2.00	1.83
Week 20				
ADSS Item 1				
N-obs	59	70	152	80
N-miss	34	23	33	12
Mean	1.10	1.06	1.08	0.79
SD	0.914	1.075	0.946	0.885
Median	1.00	1.00	1.00	0.71
ADSS Item 2				
N-obs	59	70	152	80
N-miss	34	23	33	12
Mean	0.81	0.71	0.88	0.59
SD	1.381	1.358	2.601	0.991
Median	0.29	0.07	0.14	0.07
ADSS Item 3				
N-obs	23	22	42	21
N-miss	70	71	143	71
Mean	1.74	2.14	1.98	1.81
SD	0.757	0.920	0.798	0.758
Median	1.83	2.00	1.93	1.57
Week 24				
ADSS Item 1				
N-obs	48	65	133	69

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of ADSS Item 1, 2, 3 Score (observed)				
N-miss	45	28	52	23
Mean	1.14	1.01	1.09	0.86
SD	1.018	0.952	0.990	1.011
Median	1.00	1.00	1.00	0.67
ADSS Item 2				
N-obs	48	65	133	69
N-miss	45	28	52	23
Mean	0.76	0.76	0.93	0.45
SD	1.581	1.557	2.791	0.922
Median	0.00	0.14	0.14	0.00
ADSS Item 3				
N-obs	14	22	38	16
N-miss	79	71	147	76
Mean	2.28	1.92	1.91	2.08
SD	0.688	0.781	0.904	1.046
Median	2.43	2.00	2.00	2.00
ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; Sleep; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation. Item 1 = Difficulty of falling asleep because of itching; Item 2 = Frequency of waking up at night due to itching; Item 3 = Difficulty of falling back to sleep because of itching.				

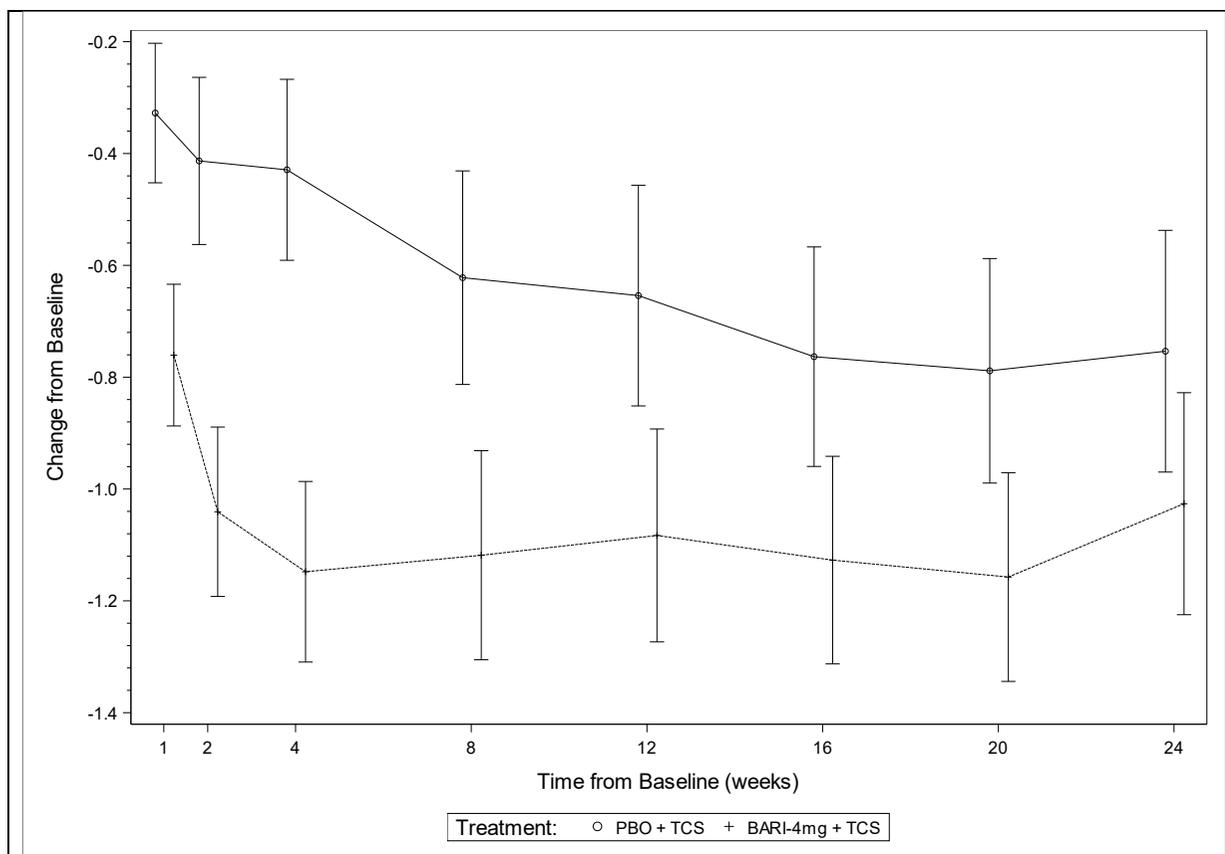
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G-Tabelle 4-33: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des ADSS Item 2 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of ADSS Item 2 Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	93 (100.0)	92 (98.9)	183 (98.9)	90 (97.8)
N-miss (%2)	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.2)
Week 1				
N-visit	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	93 (100.0) (100.0)	92 (98.9) (98.9)	181 (98.4) (97.8)	90 (97.8) (97.8)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	3 (1.6) (1.6)	2 (2.2) (2.2)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	0
Week 2				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	91 (100.0) (97.8)	92 (98.9) (98.9)	177 (96.7) (95.7)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	6 (3.3) (3.2)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
N-visit	88 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	85 (96.6) (91.4)	90 (98.9) (96.8)	174 (95.6) (94.1)	88 (95.7) (95.7)
N-miss (%1) (%2)	3 (3.4) (3.2)	1 (1.1) (1.1)	8 (4.4) (4.3)	4 (4.3) (4.3)
N-miss (%2)	5 (5.4)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	85 (95.5) (91.4)	163 (91.1) (88.1)	87 (94.6) (94.6)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	4 (4.5) (4.3)	16 (8.9) (8.6)	5 (5.4) (5.4)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	75 (94.9) (80.6)	79 (95.2) (84.9)	162 (93.1) (87.6)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.1) (4.3)	4 (4.8) (4.3)	12 (6.9) (6.5)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	68 (94.4) (73.1)	74 (92.5) (79.6)	156 (90.2) (84.3)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.6) (4.3)	6 (7.5) (6.5)	17 (9.8) (9.2)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 20				
N-visit	63 (100.0)	74 (100.0)	165 (100.0)	84 (100.0)

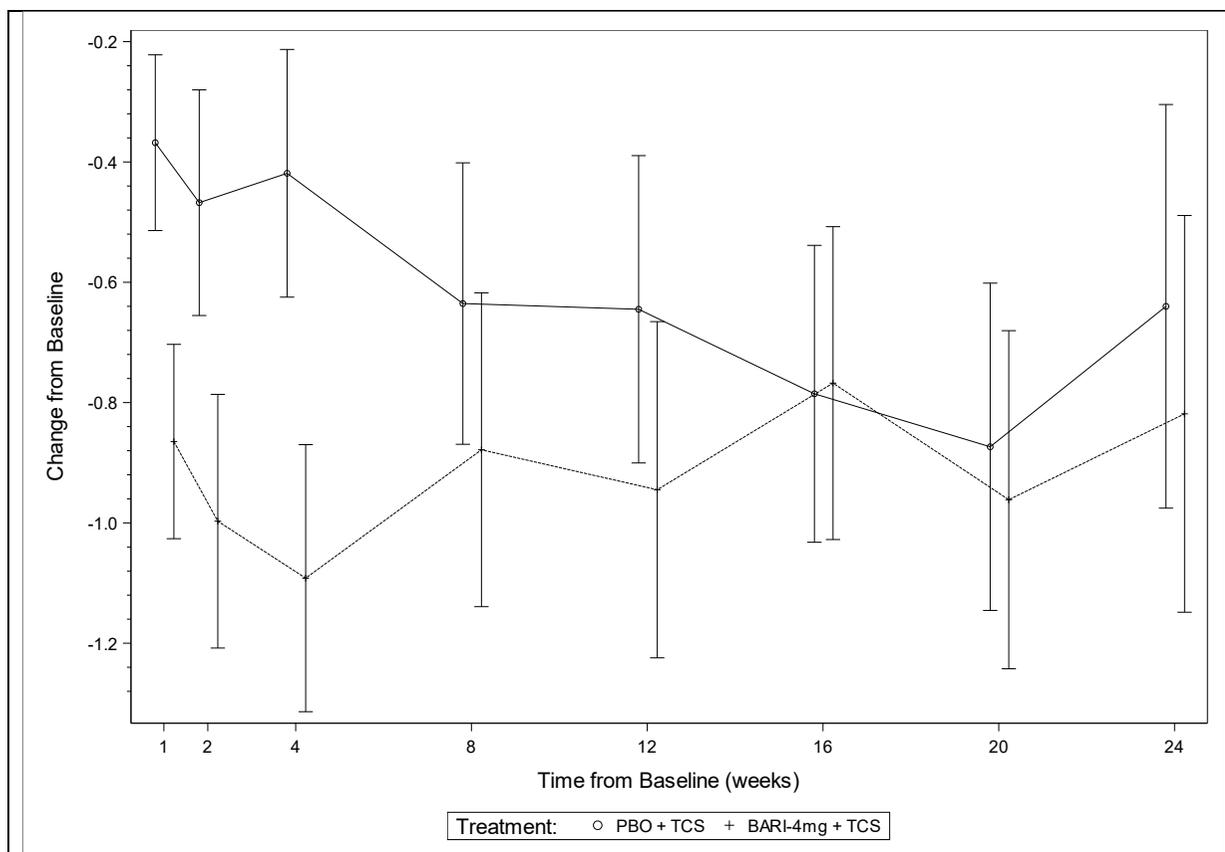
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of ADSS Item 2 Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
N-obs (%1) (%2)	59 (93.7) (63.4)	70 (94.6) (75.3)	152 (92.1) (82.2)	80 (95.2) (87.0)
N-miss (%1) (%2)	4 (6.3) (4.3)	4 (5.4) (4.3)	13 (7.9) (7.0)	4 (4.8) (4.3)
N-miss (%2)	30 (32.3)	19 (20.4)	20 (10.8)	8 (8.7)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	48 (78.7) (51.6)	65 (90.3) (69.9)	133 (86.4) (71.9)	69 (88.5) (75.0)
N-miss (%1) (%2)	13 (21.3) (14.0)	7 (9.7) (7.5)	21 (13.6) (11.4)	9 (11.5) (9.8)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
ADSS = Atopic Dermatitis Sleep Scale; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PRO = patient reported outcome. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N). Item 2 = Frequency of waking up at night due to itching.				



BARI: Baricitinib; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PBO: Placebo; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).
 Gestrichelte Linie: Baricitinib 4 mg + TCS; durchgezogene Linie: Placebo + TCS.

Anhang 4-G-Abbildung 4-3: Veränderung der ADSS (Schwierigkeit beim Einschlafen [Item 1]) nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)



BARI: Baricitinib; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PBO: Placebo; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).

Gestrichelte Linie: Baricitinib 4 mg + TCS; durchgezogene Linie: Placebo + TCS.

Anhang 4-G-Abbildung 4-4: Veränderung der ADSS (Schwierigkeit beim Wiedereinschlafen [Item 3]) nach Erhebungszeitpunkt (ITT Population)

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-34: Veränderung der ADSS Items 1, 2 und 3 ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 1	93 2.16 (1.11)	92 -0.328 (0.063)	92 2.23 (1.06)	92 -0.521 (0.064)	183 1.96 (1.11)	181 -0.505 (0.047)	90 2.04 (1.20)	89 -0.761 (0.064)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 2		91 -0.413 (0.076)		92 -0.729 (0.076)		176 -0.748 (0.056)		88 -1.041 (0.077)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 3		87 -0.484 (0.080)		89 -0.833 (0.080)		174 -0.798 (0.058)		89 -1.089 (0.080)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 4		85 -0.429 (0.082)		90 -0.798 (0.082)		173 -0.825 (0.060)		87 -1.148 (0.082)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 5		80 -0.559 (0.084)		89 -0.895 (0.083)		165 -0.805 (0.061)		88 -1.226 (0.083)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 6		82 -0.614 (0.087)		86 -0.837 (0.086)		164 -0.813 (0.063)		87 -1.107 (0.086)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 7		79 -0.609 (0.093)		84 -0.850 (0.092)		165 -0.850 (0.067)		84 -1.063 (0.091)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 8		78 -0.622 (0.097)		84 -0.858 (0.096)		161 -0.879 (0.070)		86 -1.118 (0.095)
	Week 9		73 -0.638 (0.093)		82 -0.935 (0.091)		159 -0.883 (0.066)		86 -1.214 (0.090)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 10		74 -0.680 (0.097)		78 -0.872 (0.096)		159 -0.886 (0.069)		82 -1.140 (0.094)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 11		73 -0.741 (0.100)		76 -0.904 (0.098)		162 -0.874 (0.071)		82 -1.101 (0.097)
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 12		74 -0.654 (0.100)		76 -0.911 (0.099)		160 -0.908 (0.071)		84 -1.083 (0.097)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 13	69 -0.750 (0.097)	75 -0.909 (0.096)	156 -0.898 (0.069)	83 -1.156 (0.094)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 14	68 -0.700 (0.096)	74 -0.931 (0.094)	156 -0.915 (0.068)	84 -1.164 (0.092)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 15	65 -0.732 (0.097)	73 -0.913 (0.094)	157 -0.844 (0.067)	83 -1.121 (0.092)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 16	65 -0.763 (0.100)	74 -0.821 (0.097)	153 -0.838 (0.069)	82 -1.127 (0.094)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 17	59 -0.784 (0.100)	73 -0.877 (0.096)	149 -0.867 (0.069)	80 -1.195 (0.094)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 18	59 -0.710 (0.100)	71 -0.923 (0.097)	146 -0.875 (0.069)	80 -1.178 (0.094)				
	Week 19	59 -0.732 (0.104)	71 -0.924 (0.100)	142 -0.842 (0.071)	77 -1.177 (0.097)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 20	59 -0.789 (0.102)	70 -0.939 (0.098)	149 -0.834 (0.070)	79 -1.157 (0.095)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 21	58 -0.828 (0.101)	69 -0.933 (0.097)	140 -0.893 (0.069)	74 -1.151 (0.095)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 22	57 -0.742 (0.101)	66 -0.971 (0.098)	139 -0.860 (0.069)	75 -1.090 (0.095)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 23	57 -0.728 (0.105)	65 -0.958 (0.101)	139 -0.813 (0.072)	68 -1.046 (0.099)				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 24	46 -0.754 (0.110)	61 -0.969 (0.104)	129 -0.783 (0.074)	67 -1.026 (0.101)				
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 1	93 1.63 (1.63)	92 -0.496 (0.095)	92 -0.529 (0.096)	183 1.92 (3.07)	181 -0.610 (0.070)	90 2.13 (1.79)	89 -0.818 (0.097)	

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 2	91 -0.594 (0.117)		92 -0.838 (0.117)		176 -0.911 (0.085)		88 -1.196 (0.118)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 3	87 -0.604 (0.126)		89 -0.779 (0.125)		174 -0.907 (0.090)		89 -1.278 (0.126)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 4	85 -0.666 (0.114)		90 -0.756 (0.113)		173 -0.940 (0.082)		87 -1.354 (0.114)	
	Week 5	80 -0.609 (0.123)		89 -0.916 (0.121)		165 -0.845 (0.088)		88 -1.408 (0.122)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 6	82 -0.613 (0.123)		86 -0.880 (0.120)		164 -0.819 (0.088)		87 -1.326 (0.120)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 7	79 -0.616 (0.136)		84 -0.966 (0.133)		165 -0.791 (0.096)		84 -1.363 (0.132)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 8	78 -0.664 (0.135)		84 -0.984 (0.132)		161 -0.976 (0.095)		86 -1.345 (0.131)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 9	73 -0.695 (0.134)		82 -1.077 (0.131)		159 -0.945 (0.094)		86 -1.427 (0.130)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 10	74 -0.731 (0.146)		78 -0.976 (0.143)		159 -0.959 (0.102)		82 -1.316 (0.141)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 11	73 -0.606 (0.148)		76 -1.057 (0.145)		162 -0.936 (0.104)		82 -1.357 (0.143)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 12	74 -0.571 (0.155)		76 -0.984 (0.152)		160 -0.988 (0.109)		84 -1.291 (0.150)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 13	69 -0.630 (0.142)		75 -1.003 (0.139)		156 -0.943 (0.099)		83 -1.363 (0.136)	
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 14	68 -0.721 (0.133)		74 -1.129 (0.130)		156 -1.030 (0.093)		84 -1.332 (0.127)	

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
	Week 15		65 -0.842 (0.143)		73 -1.032 (0.138)		157 -0.969 (0.098)		83 -1.375 (0.135)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 16		65 -0.730 (0.140)		74 -1.056 (0.136)		153 -0.944 (0.096)		82 -1.378 (0.133)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 17		59 -0.850 (0.143)		73 -1.039 (0.138)		149 -1.020 (0.098)		80 -1.413 (0.135)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 18		59 -0.819 (0.148)		71 -1.110 (0.142)		146 -1.011 (0.101)		80 -1.428 (0.139)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 19		59 -0.817 (0.151)		71 -1.121 (0.145)		142 -1.026 (0.103)		77 -1.355 (0.142)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 20		59 -0.839 (0.149)		70 -1.190 (0.143)		149 -0.971 (0.101)		79 -1.313 (0.139)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 21		58 -0.894 (0.142)		69 -1.264 (0.137)		140 -1.008 (0.098)		74 -1.417 (0.134)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 22		57 -0.818 (0.140)		66 -1.201 (0.135)		139 -1.026 (0.096)		75 -1.390 (0.132)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 23		57 -0.781 (0.152)		65 -1.226 (0.146)		139 -1.001 (0.103)		68 -1.319 (0.142)
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 24		46 -0.791 (0.157)		61 -1.130 (0.148)		129 -0.944 (0.104)		67 -1.347 (0.144)
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 1	75 2.38 (1.00)	55 -0.368 (0.074)	77 2.55 (0.90)	51 -0.507 (0.078)	142 2.40 (0.89)	93 -0.576 (0.060)	72 2.45 (1.01)	45 -0.865 (0.082)
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 2		50 -0.468 (0.095)		49 -0.750 (0.099)		71 -0.824 (0.078)		34 -0.997 (0.107)
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 3		45 -0.439 (0.105)		44 -0.729 (0.109)		73 -0.908 (0.083)		35 -1.138 (0.114)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 4	45 -0.419 (0.105)		43 -0.679 (0.110)		71 -0.883 (0.083)		35 -1.092 (0.113)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 5	40 -0.553 (0.102)		40 -0.819 (0.107)		68 -0.919 (0.081)		30 -1.183 (0.110)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 6	39 -0.627 (0.104)		38 -0.794 (0.109)		62 -0.880 (0.083)		33 -1.042 (0.110)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 7	38 -0.658 (0.109)		35 -0.609 (0.115)		58 -0.829 (0.087)		28 -0.929 (0.118)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 8	35 -0.635 (0.119)		36 -0.691 (0.124)		53 -0.852 (0.095)		24 -0.878 (0.132)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 9	36 -0.722 (0.117)		28 -0.844 (0.127)		53 -0.873 (0.093)		22 -0.968 (0.128)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 10	35 -0.757 (0.122)		28 -0.753 (0.133)		55 -0.770 (0.096)		26 -1.013 (0.130)	
	Week 11	35 -0.728 (0.125)		26 -0.768 (0.138)		50 -0.800 (0.099)		22 -0.909 (0.136)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 12	35 -0.645 (0.130)		29 -0.685 (0.143)		47 -0.904 (0.105)		26 -0.945 (0.142)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 13	33 -0.700 (0.116)		26 -0.645 (0.128)		49 -0.782 (0.092)		22 -1.103 (0.127)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 14	30 -0.732 (0.116)		26 -0.739 (0.127)		46 -0.816 (0.092)		26 -1.031 (0.124)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 15	27 -0.702 (0.124)		27 -0.779 (0.131)		49 -0.766 (0.095)		28 -0.928 (0.128)	
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 16	24 -0.785 (0.125)		27 -0.649 (0.130)		49 -0.774 (0.095)		21 -0.768 (0.132)	

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 17	17 -0.870 (0.134)	27 -0.753 (0.133)	42 -0.775 (0.099)	18 -0.879 (0.137)				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 18	21 -0.810 (0.140)	22 -0.802 (0.143)	43 -0.854 (0.103)	19 -0.998 (0.143)				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 19	21 -0.811 (0.145)	24 -0.681 (0.145)	41 -0.890 (0.106)	19 -0.967 (0.145)				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 20	23 -0.873 (0.138)	21 -0.722 (0.142)	40 -0.783 (0.103)	19 -0.961 (0.143)				
	Week 21	19 -0.867 (0.140)	19 -0.851 (0.141)	39 -0.896 (0.101)	16 -1.006 (0.144)				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 22	20 -0.851 (0.154)	20 -0.882 (0.153)	41 -0.908 (0.111)	16 -1.013 (0.153)				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 23	18 -0.878 (0.172)	20 -0.843 (0.170)	38 -0.946 (0.123)	17 -0.857 (0.170)				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 24	14 -0.640 (0.170)	19 -0.921 (0.165)	38 -0.831 (0.119)	16 -0.819 (0.167)				
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-35: Veränderung der ADSS Item 1, 2 und 3 Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 1	-0.193 [-0.36;-0.03] 0.0233 -0.3157 [-0.61;-0.02]	-0.177 [-0.32;-0.03] 0.0167 -0.2823 [-0.53;-0.03]	-0.433 [-0.60;-0.26] 0.0000 -0.7113 [-1.01;-0.41]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 2	-0.316 [-0.52;-0.11] 0.0023 -0.4338 [-0.73;-0.14]	-0.335 [-0.51;-0.16] 0.0002 -0.4541 [-0.71;-0.20]	-0.627 [-0.83;-0.42] 0.0000 -0.8662 [-1.17;-0.56]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 3	-0.349 [-0.56;-0.14] 0.0014 -0.4674 [-0.77;-0.17]	-0.314 [-0.50;-0.13] 0.0010 -0.4131 [-0.67;-0.15]	-0.605 [-0.82;-0.39] 0.0000 -0.8088 [-1.12;-0.50]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 4	-0.369 [-0.59;-0.15] 0.0010 -0.4810 [-0.78;-0.18]	-0.395 [-0.59;-0.20] 0.0001 -0.5083 [-0.77;-0.24]	-0.719 [-0.94;-0.50] 0.0000 -0.9422 [-1.26;-0.63]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 5	-0.336 [-0.56;-0.11] 0.0032 -0.4398 [-0.75;-0.13]	-0.246 [-0.44;-0.05] 0.0137 -0.3197 [-0.59;-0.05]	-0.667 [-0.89;-0.44] 0.0000 -0.8744 [-1.19;-0.56]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 6	-0.223 [-0.46;0.01] 0.0614 -0.2803 [-0.58;0.02]	-0.199 [-0.40;0.01] 0.0567 -0.2473 [-0.51;0.02]	-0.492 [-0.73;-0.26] 0.0000 -0.6175 [-0.93;-0.31]
	Week 7	-0.240 [-0.49;0.01] 0.0592 -0.2880 [-0.60;0.02]	-0.240 [-0.46;-0.02] 0.0308 -0.2835 [-0.55;-0.01]	-0.454 [-0.70;-0.20] 0.0004 -0.5452 [-0.86;-0.23]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 8	-0.236 [-0.50;0.03] 0.0763 -0.2719 [-0.58;0.04]	-0.257 [-0.49;-0.03] 0.0276 -0.2934 [-0.57;-0.02]	-0.496 [-0.76;-0.24] 0.0002 -0.5700 [-0.88;-0.26]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 9	-0.297 [-0.54;-0.05] 0.0194 -0.3660 [-0.68;-0.05]	-0.245 [-0.46;-0.03] 0.0272 -0.2979 [-0.58;-0.02]	-0.576 [-0.82;-0.33] 0.0000 -0.7055 [-1.03;-0.38]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 10	-0.192 [-0.45;0.07] 0.1490 -0.2284 [-0.55;0.09]	-0.206 [-0.43;0.02] 0.0756 -0.2402 [-0.52;0.04]	-0.460 [-0.72;-0.20] 0.0005 -0.5450 [-0.86;-0.22]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 11	-0.163 [-0.43;0.11] 0.2348 -0.1902 [-0.51;0.13]	-0.133 [-0.37;0.10] 0.2648 -0.1503 [-0.43;0.13]	-0.360 [-0.63;-0.09] 0.0084 -0.4159 [-0.73;-0.10]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 12	-0.257 [-0.53;0.01] 0.0632 -0.2971 [-0.62;0.02]	-0.254 [-0.49;-0.02] 0.0344 -0.2867 [-0.56;-0.01]	-0.429 [-0.70;-0.16] 0.0018 -0.4894 [-0.81;-0.17]
	Week 13	-0.159 [-0.42;0.10] 0.2343 -0.1936 [-0.52;0.13]	-0.147 [-0.38;0.08] 0.2058 -0.1743 [-0.46;0.11]	-0.405 [-0.67;-0.15] 0.0023 -0.4858 [-0.81;-0.16]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 14	-0.231 [-0.49;0.03] 0.0797 -0.2875 [-0.62;0.04]	-0.215 [-0.44;0.01] 0.0606 -0.2596 [-0.55;0.03]	-0.464 [-0.72;-0.21] 0.0004 -0.5650 [-0.89;-0.24]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 15	-0.181 [-0.44;0.08] 0.1722 -0.2272 [-0.56;0.11]	-0.112 [-0.34;0.11] 0.3318 -0.1351 [-0.42;0.15]	-0.389 [-0.65;-0.13] 0.0030 -0.4784 [-0.81;-0.15]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 16	-0.057 [-0.32;0.21] 0.6737 -0.0698 [-0.40;0.26]	-0.075 [-0.31;0.16] 0.5266 -0.0892 [-0.38;0.20]	-0.364 [-0.63;-0.10] 0.0071 -0.4365 [-0.77;-0.11]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 17	-0.093 [-0.36;0.17] 0.4919 -0.1168 [-0.46;0.23]	-0.082 [-0.31;0.15] 0.4856 -0.1006 [-0.40;0.20]	-0.411 [-0.67;-0.15] 0.0023 -0.5077 [-0.85;-0.17]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 18	-0.213 [-0.48;0.05] 0.1184 -0.2680 [-0.61;0.08]	-0.165 [-0.40;0.07] 0.1656 -0.2021 [-0.51;0.10]	-0.469 [-0.73;-0.20] 0.0005 -0.5778 [-0.92;-0.23]
	Week 19	-0.192 [-0.47;0.09] 0.1745 -0.2334 [-0.58;0.11]	-0.109 [-0.35;0.13] 0.3740 -0.1314 [-0.44;0.17]	-0.445 [-0.72;-0.17] 0.0015 -0.5378 [-0.88;-0.19]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 20	-0.150 [-0.42;0.12] 0.2778 -0.1871 [-0.53;0.16]	-0.045 [-0.28;0.19] 0.7073 -0.0545 [-0.36;0.25]	-0.369 [-0.64;-0.10] 0.0072 -0.4503 [-0.79;-0.11]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 21	-0.104 [-0.37;0.16] 0.4461 -0.1322 [-0.48;0.22]	-0.064 [-0.30;0.17] 0.5892 -0.0801 [-0.39;0.23]	-0.323 [-0.59;-0.06] 0.0173 -0.4070 [-0.75;-0.06]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 22	-0.229 [-0.50;0.04] 0.0958 -0.2943 [-0.65;0.06]	-0.118 [-0.35;0.12] 0.3250 -0.1469 [-0.46;0.16]	-0.349 [-0.62;-0.08] 0.0105 -0.4381 [-0.79;-0.09]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 23	-0.231 [-0.51;0.05] 0.1084 -0.2855 [-0.64;0.07]	-0.086 [-0.33;0.16] 0.4931 -0.1027 [-0.41;0.21]	-0.318 [-0.60;-0.04] 0.0252 -0.3949 [-0.75;-0.04]
How Difficult to Fall Asleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 24	-0.216 [-0.51;0.08] 0.1477 -0.2744 [-0.66;0.11]	-0.030 [-0.28;0.22] 0.8191 -0.0364 [-0.37;0.30]	-0.273 [-0.56;0.02] 0.0633 -0.3433 [-0.72;0.03]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 1	-0.033 [-0.29;0.22] 0.8000 -0.0362 [-0.33;0.25]	-0.114 [-0.34;0.11] 0.3135 -0.1229 [-0.37;0.13]	-0.323 [-0.58;-0.06] 0.0147 -0.3530 [-0.65;-0.06]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 2	-0.244 [-0.56;0.07] 0.1317 -0.2186 [-0.51;0.07]	-0.317 [-0.59;-0.04] 0.0243 -0.2829 [-0.54;-0.03]	-0.602 [-0.92;-0.28] 0.0002 -0.5417 [-0.84;-0.24]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 3	-0.175 [-0.52;0.17] 0.3144 -0.1491 [-0.45;0.15]	-0.304 [-0.60;-0.01] 0.0451 -0.2562 [-0.51;0.00]	-0.675 [-1.02;-0.33] 0.0001 -0.5720 [-0.87;-0.27]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 4	-0.090 [-0.40;0.22] 0.5658 -0.0850 [-0.38;0.21]	-0.274 [-0.54;-0.01] 0.0458 -0.2558 [-0.52;0.00]	-0.688 [-1.00;-0.38] 0.0000 -0.6506 [-0.96;-0.34]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 5	-0.308 [-0.64;0.03] 0.0706 -0.2736 [-0.58;0.03]	-0.237 [-0.53;0.05] 0.1108 -0.2106 [-0.48;0.06]	-0.800 [-1.13;-0.47] 0.0000 -0.7109 [-1.02;-0.40]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 6	-0.266 [-0.60;0.07] 0.1152 -0.2393 [-0.54;0.06]	-0.206 [-0.50;0.08] 0.1624 -0.1842 [-0.45;0.08]	-0.713 [-1.04;-0.38] 0.0000 -0.6382 [-0.95;-0.33]
	Week 7	-0.349 [-0.72;0.02] 0.0630 -0.2881 [-0.60;0.02]	-0.175 [-0.50;0.15] 0.2846 -0.1429 [-0.41;0.13]	-0.747 [-1.11;-0.38] 0.0001 -0.6175 [-0.93;-0.30]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 8	-0.320 [-0.69;0.04] 0.0855 -0.2672 [-0.58;0.04]	-0.312 [-0.63;0.01] 0.0547 -0.2594 [-0.53;0.01]	-0.681 [-1.04;-0.32] 0.0003 -0.5672 [-0.88;-0.25]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 9	-0.382 [-0.75;-0.02] 0.0398 -0.3267 [-0.64;-0.01]	-0.250 [-0.57;0.07] 0.1217 -0.2123 [-0.49;0.07]	-0.732 [-1.09;-0.37] 0.0001 -0.6214 [-0.94;-0.30]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 10	-0.245 [-0.64;0.15] 0.2274 -0.1940 [-0.51;0.12]	-0.228 [-0.57;0.12] 0.1960 -0.1778 [-0.45;0.10]	-0.585 [-0.98;-0.19] 0.0038 -0.4605 [-0.78;-0.14]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 11	-0.451 [-0.86;-0.05] 0.0290 -0.3554 [-0.68;-0.03]	-0.330 [-0.68;0.02] 0.0652 -0.2532 [-0.53;0.02]	-0.751 [-1.15;-0.35] 0.0003 -0.5854 [-0.91;-0.26]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 12	-0.414 [-0.84;0.01] 0.0556 -0.3106 [-0.63;0.01]	-0.417 [-0.78;-0.05] 0.0262 -0.3065 [-0.58;-0.03]	-0.720 [-1.14;-0.30] 0.0008 -0.5312 [-0.85;-0.21]
	Week 13	-0.373 [-0.76;0.01] 0.0579 -0.3135 [-0.64;0.02]	-0.313 [-0.65;0.02] 0.0667 -0.2570 [-0.54;0.03]	-0.733 [-1.12;-0.35] 0.0002 -0.6044 [-0.93;-0.28]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 14	-0.408 [-0.77;-0.05] 0.0269 -0.3682 [-0.70;-0.04]	-0.309 [-0.62;0.00] 0.0533 -0.2711 [-0.56;0.01]	-0.611 [-0.97;-0.25] 0.0009 -0.5371 [-0.86;-0.21]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 15	-0.190 [-0.58;0.20] 0.3353 -0.1625 [-0.50;0.17]	-0.127 [-0.46;0.21] 0.4570 -0.1052 [-0.39;0.18]	-0.533 [-0.92;-0.15] 0.0064 -0.4453 [-0.77;-0.12]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 16	-0.326 [-0.70;0.05] 0.0913 -0.2840 [-0.62;0.05]	-0.215 [-0.54;0.11] 0.2005 -0.1829 [-0.47;0.11]	-0.648 [-1.02;-0.27] 0.0007 -0.5544 [-0.89;-0.22]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 17	-0.189 [-0.58;0.20] 0.3373 -0.1652 [-0.51;0.18]	-0.170 [-0.51;0.17] 0.3213 -0.1452 [-0.45;0.16]	-0.563 [-0.94;-0.18] 0.0040 -0.4846 [-0.83;-0.14]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 18	-0.291 [-0.69;0.11] 0.1534 -0.2482 [-0.59;0.10]	-0.192 [-0.54;0.15] 0.2769 -0.1606 [-0.46;0.14]	-0.608 [-1.00;-0.21] 0.0026 -0.5075 [-0.85;-0.17]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
	Week 19	-0.303 [-0.71;0.10] 0.1436 -0.2545 [-0.60;0.09]	-0.209 [-0.56;0.14] 0.2464 -0.1733 [-0.48;0.13]	-0.538 [-0.94;-0.14] 0.0089 -0.4462 [-0.79;-0.10]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 20	-0.350 [-0.75;0.05] 0.0869 -0.2992 [-0.65;0.05]	-0.131 [-0.48;0.22] 0.4589 -0.1088 [-0.41;0.19]	-0.474 [-0.87;-0.08] 0.0191 -0.3961 [-0.74;-0.06]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 21	-0.370 [-0.76;0.01] 0.0596 -0.3315 [-0.68;0.02]	-0.115 [-0.45;0.22] 0.5010 -0.1010 [-0.41;0.21]	-0.523 [-0.90;-0.14] 0.0071 -0.4652 [-0.81;-0.12]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 22	-0.383 [-0.76;-0.00] 0.0478 -0.3540 [-0.71;0.00]	-0.207 [-0.54;0.12] 0.2159 -0.1868 [-0.50;0.12]	-0.572 [-0.95;-0.20] 0.0028 -0.5168 [-0.87;-0.17]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 23	-0.445 [-0.85;-0.04] 0.0332 -0.3836 [-0.74;-0.02]	-0.220 [-0.58;0.14] 0.2242 -0.1846 [-0.49;0.12]	-0.538 [-0.94;-0.13] 0.0092 -0.4643 [-0.82;-0.11]
How Many Times Did Itch Wake You (Interval Centered Mean)	Week 24	-0.338 [-0.76;0.08] 0.1138 -0.3029 [-0.69;0.08]	-0.153 [-0.52;0.21] 0.4108 -0.1325 [-0.47;0.20]	-0.556 [-0.97;-0.14] 0.0086 -0.4914 [-0.87;-0.11]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 1	-0.139 [-0.33;0.05] 0.1556 -0.2514 [-0.63;0.13]	-0.208 [-0.38;-0.04] 0.0151 -0.3671 [-0.70;-0.03]	-0.497 [-0.69;-0.30] 0.0000 -0.9024 [-1.32;-0.49]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 2	-0.282 [-0.54;-0.03] 0.0303 -0.4132 [-0.81;-0.02]	-0.356 [-0.58;-0.13] 0.0022 -0.5382 [-0.91;-0.17]	-0.530 [-0.80;-0.26] 0.0001 -0.8090 [-1.26;-0.36]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 3	-0.290 [-0.57;-0.01] 0.0456 -0.4066 [-0.83;0.01]	-0.468 [-0.72;-0.22] 0.0003 -0.6605 [-1.04;-0.28]	-0.699 [-0.99;-0.41] 0.0000 -1.0103 [-1.48;-0.54]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 4	-0.260 [-0.54;0.02] 0.0729 -0.3665 [-0.79;0.05]	-0.464 [-0.71;-0.21] 0.0003 -0.6610 [-1.04;-0.28]	-0.673 [-0.96;-0.38] 0.0000 -0.9799 [-1.45;-0.51]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 5	-0.265 [-0.54;0.01] 0.0613 -0.4004 [-0.84;0.04]	-0.366 [-0.61;-0.12] 0.0033 -0.5535 [-0.95;-0.16]	-0.629 [-0.91;-0.35] 0.0000 -1.0014 [-1.50;-0.50]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 6	-0.168 [-0.45;0.12] 0.2446 -0.2536 [-0.70;0.19]	-0.253 [-0.50;-0.01] 0.0456 -0.3881 [-0.79;0.02]	-0.415 [-0.70;-0.13] 0.0047 -0.6459 [-1.12;-0.17]
	Week 7	0.048 [-0.25;0.35] 0.7512 0.0713 [-0.39;0.53]	-0.172 [-0.43;0.09] 0.1978 -0.2569 [-0.67;0.15]	-0.271 [-0.58;0.03] 0.0815 -0.4155 [-0.91;0.08]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 8	-0.056 [-0.38;0.27] 0.7370 -0.0769 [-0.54;0.39]	-0.217 [-0.50;0.07] 0.1395 -0.3110 [-0.74;0.12]	-0.243 [-0.58;0.10] 0.1606 -0.3567 [-0.88;0.17]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 9	-0.123 [-0.45;0.20] 0.4612 -0.1783 [-0.67;0.32]	-0.151 [-0.43;0.13] 0.2909 -0.2207 [-0.65;0.20]	-0.246 [-0.58;0.09] 0.1446 -0.3694 [-0.90;0.17]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 10	0.004 [-0.34;0.35] 0.9814 0.0057 [-0.49;0.50]	-0.013 [-0.31;0.28] 0.9313 -0.0180 [-0.44;0.41]	-0.256 [-0.60;0.09] 0.1404 -0.3677 [-0.88;0.14]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 11	-0.041 [-0.40;0.31] 0.8214 -0.0564 [-0.56;0.45]	-0.072 [-0.37;0.23] 0.6393 -0.1006 [-0.53;0.33]	-0.182 [-0.54;0.17] 0.3131 -0.2589 [-0.79;0.28]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 12	-0.040 [-0.41;0.33] 0.8329 -0.0517 [-0.54;0.44]	-0.259 [-0.58;0.06] 0.1098 -0.3500 [-0.79;0.09]	-0.300 [-0.67;0.07] 0.1112 -0.4007 [-0.91;0.11]
	Week 13	0.054 [-0.28;0.38] 0.7453 0.0823 [-0.43;0.60]	-0.082 [-0.36;0.20] 0.5637 -0.1257 [-0.57;0.32]	-0.404 [-0.73;-0.08] 0.0162 -0.6320 [-1.18;-0.08]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 14	-0.008 [-0.34;0.32] 0.9629 -0.0121 [-0.54;0.51]	-0.084 [-0.37;0.20] 0.5554 -0.1337 [-0.59;0.33]	-0.300 [-0.62;0.03] 0.0709 -0.4714 [-1.00;0.06]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 15	-0.077 [-0.42;0.27] 0.6593 -0.1165 [-0.65;0.42]	-0.065 [-0.36;0.23] 0.6683 -0.0981 [-0.57;0.37]	-0.227 [-0.57;0.11] 0.1902 -0.3441 [-0.88;0.19]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 16	0.136 [-0.21;0.48] 0.4383 0.2100 [-0.34;0.76]	0.011 [-0.29;0.31] 0.9424 0.0169 [-0.47;0.51]	0.018 [-0.33;0.37] 0.9202 0.0286 [-0.55;0.60]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 17	0.117 [-0.25;0.48] 0.5240 0.1793 [-0.42;0.78]	0.095 [-0.22;0.41] 0.5558 0.1544 [-0.41;0.72]	-0.008 [-0.38;0.36] 0.9650 -0.0141 [-0.66;0.63]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 18	0.008 [-0.38;0.39] 0.9684 0.0116 [-0.58;0.60]	-0.044 [-0.38;0.29] 0.7929 -0.0667 [-0.59;0.46]	-0.188 [-0.57;0.20] 0.3375 -0.2913 [-0.90;0.32]
	Week 19	0.131 [-0.26;0.52] 0.5142 0.1866 [-0.39;0.76]	-0.078 [-0.42;0.27] 0.6537 -0.1165 [-0.64;0.41]	-0.156 [-0.55;0.24] 0.4372 -0.2358 [-0.85;0.37]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 20	0.152 [-0.23;0.53] 0.4325 0.2272 [-0.36;0.81]	0.091 [-0.24;0.42] 0.5894 0.1380 [-0.38;0.65]	-0.088 [-0.47;0.29] 0.6504 -0.1341 [-0.73;0.46]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 21	0.016 [-0.37;0.40] 0.9364 0.0247 [-0.60;0.65]	-0.029 [-0.36;0.30] 0.8612 -0.0470 [-0.60;0.50]	-0.139 [-0.53;0.25] 0.4786 -0.2285 [-0.88;0.42]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 22	-0.031 [-0.45;0.39] 0.8827 -0.0448 [-0.65;0.56]	-0.057 [-0.42;0.31] 0.7575 -0.0817 [-0.62;0.45]	-0.162 [-0.58;0.26] 0.4468 -0.2415 [-0.89;0.40]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 23	0.035 [-0.43;0.50] 0.8843 0.0455 [-0.58;0.67]	-0.068 [-0.48;0.34] 0.7424 -0.0912 [-0.65;0.47]	0.021 [-0.45;0.49] 0.9291 0.0289 [-0.62;0.68]
How Difficult Back to Sleep b/c of Itch (Interval Centered Mean)	Week 24	-0.281 [-0.74;0.18] 0.2297 -0.4001 [-1.08;0.28]	-0.191 [-0.59;0.21] 0.3515 -0.2684 [-0.88;0.35]	-0.179 [-0.64;0.28] 0.4464 -0.2660 [-0.97;0.44]
CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg				

Patientenberichtete Krankheitsschwere (PGI-S-AD)

Anhang 4-G-Tabelle 4-36: Zusammenfassende Statistik für PGI-S-AD (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of PGI-S-AD Score (observed)				
Baseline				
N-obs	93	92	183	90
N-miss	0	1	2	2
Mean	4.05	4.01	3.90	3.99
SD	0.736	0.826	0.746	0.880
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Week 1				
N-obs	93	92	181	90
N-miss	0	1	4	2
Mean	3.77	3.59	3.42	3.42
SD	0.799	0.863	0.765	0.816
Median	4.00	3.59	3.43	3.50
Week 2				
N-obs	91	92	177	89
N-miss	2	1	8	3
Mean	3.66	3.32	3.12	2.94
SD	0.888	0.902	0.820	0.876
Median	3.86	3.23	3.00	3.00
Week 4				
N-obs	85	90	174	88
N-miss	8	3	11	4
Mean	3.65	3.23	2.99	2.81
SD	0.844	0.903	0.859	0.983
Median	3.86	3.14	3.00	2.57
Week 8				
N-obs	80	85	163	87
N-miss	13	8	22	5
Mean	3.50	3.22	2.94	2.88
SD	0.907	0.962	0.897	0.961
Median	3.86	3.14	3.00	2.80
Week 12				
N-obs	75	79	162	86
N-miss	18	14	23	6
Mean	3.37	3.13	2.98	2.90
SD	0.829	0.963	0.926	1.021
Median	3.29	3.00	3.00	2.79

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of PGI-S-AD Score (observed)				
Week 16				
N-obs	68	74	156	83
N-miss	25	19	29	9
Mean	3.34	3.10	2.99	2.75
SD	0.771	0.917	0.899	0.864
Median	3.29	3.14	3.00	2.71
Week 20				
N-obs	59	70	152	80
N-miss	34	23	33	12
Mean	3.20	3.07	2.97	2.84
SD	0.854	0.939	0.828	0.845
Median	3.00	3.00	3.00	3.00
Week 24				
N-obs	48	65	133	69
N-miss	45	28	52	23
Mean	3.24	3.03	2.96	2.81
SD	0.925	0.848	0.835	1.012
Median	3.15	3.00	3.00	2.86
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PGI-S-AD = Patient Global Impression of Severity - Atopic Dermatitis; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-37: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des PGI-S-AD zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of PGI-S-AD Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	93 (100.0)	92 (98.9)	183 (98.9)	90 (97.8)
N-miss (%2)	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.2)
Week 1				
N-visit	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	93 (100.0) (100.0)	92 (98.9) (98.9)	181 (98.4) (97.8)	90 (97.8) (97.8)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	3 (1.6) (1.6)	2 (2.2) (2.2)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	0
Week 2				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	91 (100.0) (97.8)	92 (98.9) (98.9)	177 (96.7) (95.7)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	6 (3.3) (3.2)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
N-visit	88 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	85 (96.6) (91.4)	90 (98.9) (96.8)	174 (95.6) (94.1)	88 (95.7) (95.7)
N-miss (%1) (%2)	3 (3.4) (3.2)	1 (1.1) (1.1)	8 (4.4) (4.3)	4 (4.3) (4.3)
N-miss (%2)	5 (5.4)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	85 (95.5) (91.4)	163 (91.1) (88.1)	87 (94.6) (94.6)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	4 (4.5) (4.3)	16 (8.9) (8.6)	5 (5.4) (5.4)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	75 (94.9) (80.6)	79 (95.2) (84.9)	162 (93.1) (87.6)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.1) (4.3)	4 (4.8) (4.3)	12 (6.9) (6.5)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	68 (94.4) (73.1)	74 (92.5) (79.6)	156 (90.2) (84.3)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.6) (4.3)	6 (7.5) (6.5)	17 (9.8) (9.2)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 20				
N-visit	63 (100.0)	74 (100.0)	165 (100.0)	84 (100.0)

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of PGI-S-AD Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
N-obs (%1) (%2)	59 (93.7) (63.4)	70 (94.6) (75.3)	152 (92.1) (82.2)	80 (95.2) (87.0)
N-miss (%1) (%2)	4 (6.3) (4.3)	4 (5.4) (4.3)	13 (7.9) (7.0)	4 (4.8) (4.3)
N-miss (%2)	30 (32.3)	19 (20.4)	20 (10.8)	8 (8.7)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	48 (78.7) (51.6)	65 (90.3) (69.9)	133 (86.4) (71.9)	69 (88.5) (75.0)
N-miss (%1) (%2)	13 (21.3) (14.0)	7 (9.7) (7.5)	21 (13.6) (11.4)	9 (11.5) (9.8)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity-Atopic Dermatitis; PRO = patient reported outcome. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-38: Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 1	93 4.05 (0.74)	92 -0.259 (0.059)	92 4.01 (0.83)	92 -0.397 (0.059)	183 3.90 (0.75)	181 -0.475 (0.044)	90 3.99 (0.88)	89 -0.553 (0.060)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 2		91 -0.361 (0.075)		92 -0.663 (0.075)		176 -0.796 (0.055)		88 -1.026 (0.076)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 3		87 -0.361 (0.080)		89 -0.740 (0.080)		174 -0.868 (0.058)		89 -1.106 (0.080)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 4		85 -0.384 (0.083)		90 -0.757 (0.082)		173 -0.931 (0.060)		87 -1.156 (0.083)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 5		80 -0.527 (0.084)		89 -0.837 (0.082)		165 -0.893 (0.060)		88 -1.153 (0.083)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 6		82 -0.503 (0.085)		86 -0.752 (0.084)		164 -0.911 (0.061)		87 -1.042 (0.084)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 7		79 -0.530 (0.089)		84 -0.745 (0.088)		165 -0.938 (0.064)		84 -1.024 (0.088)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 8		78 -0.494 (0.093)		84 -0.758 (0.091)		161 -0.928 (0.066)		86 -1.088 (0.091)
	Week 9		73 -0.566 (0.091)		82 -0.869 (0.089)		159 -0.949 (0.065)		86 -1.199 (0.088)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 10		74 -0.564 (0.093)		78 -0.851 (0.091)		159 -0.878 (0.066)		82 -1.133 (0.090)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 11		73 -0.610 (0.096)		76 -0.778 (0.095)		162 -0.885 (0.068)		82 -1.124 (0.093)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 12		74 -0.554 (0.095)		76 -0.819 (0.094)		160 -0.918 (0.067)		84 -1.071 (0.092)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 13	69	-0.609 (0.093)	75	-0.820 (0.091)	156	-0.907 (0.065)	83	-1.127 (0.089)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 14	68	-0.631 (0.092)	74	-0.761 (0.090)	156	-0.916 (0.064)	84	-1.210 (0.088)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 15	65	-0.595 (0.095)	73	-0.832 (0.092)	157	-0.903 (0.066)	83	-1.188 (0.090)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 16	65	-0.586 (0.097)	74	-0.748 (0.094)	153	-0.846 (0.067)	82	-1.153 (0.091)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 17	59	-0.639 (0.096)	73	-0.847 (0.093)	149	-0.835 (0.066)	80	-1.156 (0.090)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 18	59	-0.598 (0.098)	71	-0.847 (0.094)	146	-0.849 (0.067)	80	-1.138 (0.091)
	Week 19	59	-0.570 (0.098)	71	-0.844 (0.094)	142	-0.909 (0.067)	77	-1.130 (0.091)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 20	59	-0.625 (0.099)	70	-0.801 (0.094)	149	-0.871 (0.067)	79	-1.065 (0.091)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 21	58	-0.689 (0.099)	69	-0.804 (0.095)	140	-0.905 (0.067)	74	-1.096 (0.092)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 22	57	-0.577 (0.101)	66	-0.818 (0.097)	139	-0.880 (0.069)	75	-1.085 (0.094)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 23	57	-0.601 (0.106)	65	-0.830 (0.102)	139	-0.863 (0.072)	68	-1.034 (0.099)
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 24	46	-0.582 (0.109)	61	-0.831 (0.102)	129	-0.809 (0.072)	67	-1.047 (0.099)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from		Change from		Change from		Change from	
		Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N
		Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

Anhang 4-G-Tabelle 4-39: Veränderung des PGI-S-AD ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 1	-0.138 [-0.29;0.02] 0.0801 -0.2433 [-0.53;0.05]	-0.216 [-0.35;-0.08] 0.0017 -0.3710 [-0.62;-0.12]	-0.294 [-0.45;-0.14] 0.0002 -0.5216 [-0.82;-0.23]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 2	-0.302 [-0.50;-0.10] 0.0034 -0.4199 [-0.71;-0.13]	-0.435 [-0.61;-0.26] 0.0000 -0.5984 [-0.86;-0.34]	-0.665 [-0.87;-0.46] 0.0000 -0.9286 [-1.24;-0.62]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 3	-0.379 [-0.59;-0.16] 0.0006 -0.5049 [-0.81;-0.20]	-0.506 [-0.69;-0.32] 0.0000 -0.6649 [-0.93;-0.40]	-0.745 [-0.96;-0.53] 0.0000 -0.9894 [-1.30;-0.68]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 4	-0.373 [-0.60;-0.15] 0.0011 -0.4822 [-0.78;-0.18]	-0.547 [-0.74;-0.35] 0.0000 -0.6999 [-0.97;-0.43]	-0.772 [-1.00;-0.55] 0.0000 -1.0031 [-1.32;-0.69]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 5	-0.309 [-0.53;-0.09] 0.0069 -0.4051 [-0.71;-0.10]	-0.365 [-0.56;-0.17] 0.0003 -0.4765 [-0.75;-0.21]	-0.626 [-0.85;-0.40] 0.0000 -0.8199 [-1.14;-0.50]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 6	-0.249 [-0.48;-0.02] 0.0324 -0.3218 [-0.63;-0.02]	-0.408 [-0.61;-0.21] 0.0001 -0.5218 [-0.79;-0.25]	-0.539 [-0.77;-0.31] 0.0000 -0.6934 [-1.00;-0.38]
	Week 7	-0.215 [-0.45;0.02] 0.0783 -0.2693 [-0.58;0.04]	-0.408 [-0.62;-0.20] 0.0001 -0.5031 [-0.77;-0.23]	-0.493 [-0.73;-0.25] 0.0001 -0.6182 [-0.93;-0.30]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 8	-0.264 [-0.51;-0.01] 0.0379 -0.3193 [-0.63;-0.01]	-0.435 [-0.65;-0.22] 0.0001 -0.5210 [-0.80;-0.25]	-0.594 [-0.84;-0.34] 0.0000 -0.7139 [-1.03;-0.40]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 9	-0.303 [-0.55;-0.06] 0.0151 -0.3820 [-0.70;-0.06]	-0.384 [-0.60;-0.17] 0.0005 -0.4774 [-0.76;-0.20]	-0.633 [-0.88;-0.39] 0.0000 -0.7902 [-1.11;-0.47]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 10	-0.286 [-0.54;-0.04] 0.0246 -0.3574 [-0.68;-0.04]	-0.313 [-0.53;-0.10] 0.0049 -0.3821 [-0.66;-0.10]	-0.569 [-0.82;-0.32] 0.0000 -0.7038 [-1.03;-0.38]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 11	-0.168 [-0.43;0.09] 0.2054 -0.2034 [-0.53;0.12]	-0.275 [-0.50;-0.05] 0.0175 -0.3225 [-0.60;-0.04]	-0.514 [-0.77;-0.26] 0.0001 -0.6152 [-0.94;-0.29]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 12	-0.265 [-0.52;-0.01] 0.0434 -0.3236 [-0.65;-0.00]	-0.364 [-0.59;-0.14] 0.0015 -0.4322 [-0.71;-0.15]	-0.517 [-0.77;-0.26] 0.0001 -0.6198 [-0.94;-0.30]
	Week 13	-0.211 [-0.46;0.04] 0.0970 -0.2710 [-0.60;0.06]	-0.298 [-0.51;-0.08] 0.0073 -0.3724 [-0.66;-0.09]	-0.517 [-0.76;-0.27] 0.0000 -0.6536 [-0.98;-0.33]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 14	-0.130 [-0.38;0.12] 0.3008 -0.1699 [-0.50;0.16]	-0.285 [-0.50;-0.07] 0.0094 -0.3613 [-0.65;-0.07]	-0.579 [-0.82;-0.34] 0.0000 -0.7397 [-1.07;-0.41]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 15	-0.237 [-0.49;0.02] 0.0684 -0.3045 [-0.64;0.03]	-0.308 [-0.53;-0.09] 0.0066 -0.3817 [-0.67;-0.09]	-0.593 [-0.85;-0.34] 0.0000 -0.7443 [-1.08;-0.41]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 16	-0.162 [-0.42;0.10] 0.2194 -0.2044 [-0.54;0.13]	-0.260 [-0.49;-0.03] 0.0244 -0.3197 [-0.61;-0.03]	-0.567 [-0.82;-0.31] 0.0000 -0.7027 [-1.04;-0.37]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 17	-0.208 [-0.47;0.05] 0.1120 -0.2711 [-0.62;0.07]	-0.196 [-0.42;0.03] 0.0861 -0.2493 [-0.55;0.05]	-0.517 [-0.77;-0.26] 0.0001 -0.6632 [-1.01;-0.32]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 18	-0.250 [-0.51;0.01] 0.0617 -0.3219 [-0.67;0.03]	-0.252 [-0.48;-0.02] 0.0309 -0.3172 [-0.62;-0.01]	-0.540 [-0.80;-0.28] 0.0000 -0.6829 [-1.03;-0.34]
	Week 19	-0.274 [-0.54;-0.01] 0.0406 -0.3532 [-0.70;-0.01]	-0.340 [-0.57;-0.11] 0.0038 -0.4319 [-0.74;-0.13]	-0.560 [-0.82;-0.30] 0.0000 -0.7154 [-1.07;-0.37]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 20	-0.176 [-0.44;0.09] 0.1891 -0.2271 [-0.57;0.12]	-0.245 [-0.47;-0.02] 0.0358 -0.3070 [-0.61;-0.00]	-0.440 [-0.70;-0.18] 0.0009 -0.5575 [-0.90;-0.21]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 21	-0.115 [-0.38;0.15] 0.3946 -0.1483 [-0.50;0.20]	-0.216 [-0.45;0.02] 0.0668 -0.2748 [-0.58;0.03]	-0.407 [-0.67;-0.15] 0.0024 -0.5229 [-0.87;-0.17]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 22	-0.241 [-0.51;0.03] 0.0806 -0.3102 [-0.67;0.05]	-0.303 [-0.54;-0.07] 0.0119 -0.3796 [-0.69;-0.07]	-0.508 [-0.77;-0.24] 0.0002 -0.6396 [-0.99;-0.29]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 23	-0.230 [-0.51;0.05] 0.1126 -0.2833 [-0.64;0.07]	-0.262 [-0.51;-0.01] 0.0378 -0.3146 [-0.62;-0.00]	-0.433 [-0.71;-0.15] 0.0026 -0.5352 [-0.89;-0.18]
Rate Overall Atopic Dermatitis Symptoms (Interval Centered Mean)	Week 24	-0.249 [-0.54;0.04] 0.0913 -0.3216 [-0.71;0.06]	-0.227 [-0.48;0.03] 0.0779 -0.2832 [-0.62;0.05]	-0.465 [-0.75;-0.18] 0.0014 -0.5936 [-0.98;-0.21]
CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; ITT: intention to treat; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg				

Juckreiz (Itch NRS)

Anhang 4-G-Tabelle 4-40: Zusammenfassende Statistik für Itch NRS (Itch NRS Population)

	PBO (N=85)	BARI 1-mg (N=78)	BARI 2-mg (N=166)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of Itch NRS Score (Observed)				
Baseline				
N-obs	85	78	166	76
N-miss	0	0	0	0
Mean	7.43	7.43	7.07	7.47
SD	1.497	1.614	1.539	1.564
Median	7.57	7.61	7.00	7.36
Week 1				
N-obs	85	78	164	75
N-miss	0	0	2	1
Mean	6.70	6.25	5.83	5.63
SD	1.677	2.038	1.675	1.657
Median	6.86	6.29	5.86	5.57
Week 2				
N-obs	85	78	159	74
N-miss	0	0	7	2
Mean	6.34	5.59	5.01	4.45
SD	1.924	2.275	1.923	1.974
Median	6.43	6.00	5.00	4.46
Week 4				
N-obs	79	77	158	73
N-miss	6	1	8	3
Mean	6.20	5.31	4.59	3.87
SD	2.071	2.280	2.079	2.372
Median	6.43	5.29	4.57	3.43
Week 8				
N-obs	74	73	146	73
N-miss	11	5	20	3
Mean	5.71	5.01	4.45	3.80
SD	2.318	2.377	2.120	2.533
Median	6.00	5.14	4.18	3.14
Week 12				
N-obs	69	67	146	73
N-miss	16	11	20	3
Mean	5.22	4.71	4.34	3.82
SD	2.425	2.586	2.152	2.637
Median	5.29	4.43	4.10	3.29

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

	PBO (N=85)	BARI 1-mg (N=78)	BARI 2-mg (N=166)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of Itch NRS Score (Observed)				
Week 16				
N-obs	62	62	139	70
N-miss	23	16	27	6
Mean	5.06	4.24	4.30	3.62
SD	2.143	2.512	2.203	2.293
Median	5.00	3.94	4.00	3.37
Week 20				
N-obs	54	58	137	67
N-miss	31	20	29	9
Mean	5.02	4.23	4.29	3.56
SD	2.208	2.601	2.221	2.071
Median	5.00	4.07	4.00	3.43
Week 24				
N-obs	43	55	119	57
N-miss	42	23	47	19
Mean	5.10	4.13	4.23	3.57
SD	2.350	2.524	2.187	2.111
Median	5.25	4.14	4.00	3.43
BARI = baricitinib; ITT = intention to treat; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SD = standard deviation. Itch NRS population includes patients from the ITT Population who have an Itch NRS score ≥ 4.0 at baseline.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-41: Zusammenfassende Statistik für Itch NRS (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Itch NRS Score (Observed)				
Baseline				
N-obs	93	92	183	90
N-miss	0	1	2	2
Mean	7.05	6.73	6.69	6.73
SD	1.914	2.262	1.925	2.297
Median	7.43	7.21	6.83	7.07
Week 1				
N-obs	93	92	181	90
N-miss	0	1	4	2
Mean	6.38	5.66	5.47	5.14
SD	1.939	2.379	1.963	1.965
Median	6.50	6.00	5.67	5.21
Week 2				
N-obs	91	92	177	89
N-miss	2	1	8	3
Mean	6.06	5.11	4.67	4.04
SD	2.132	2.453	2.095	2.148
Median	6.43	5.43	4.71	4.00
Week 4				
N-obs	85	90	174	88
N-miss	8	3	11	4
Mean	5.90	4.85	4.32	3.50
SD	2.288	2.415	2.196	2.336
Median	6.29	5.07	4.29	2.71
Week 8				
N-obs	80	85	163	87
N-miss	13	8	22	5
Mean	5.49	4.52	4.13	3.52
SD	2.383	2.523	2.236	2.541
Median	6.00	4.57	3.71	3.00
Week 12				
N-obs	75	79	162	86
N-miss	18	14	23	6
Mean	5.08	4.25	4.07	3.52
SD	2.401	2.642	2.231	2.594
Median	5.00	3.71	3.71	2.86
Week 16				
N-obs	68	74	156	83

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Itch NRS Score (Observed)				
N-miss	25	19	29	9
Mean	4.89	3.86	4.01	3.34
SD	2.146	2.492	2.287	2.244
Median	4.93	3.40	3.82	3.14
Week 20				
N-obs	59	70	152	80
N-miss	34	23	33	12
Mean	4.84	3.82	4.06	3.28
SD	2.210	2.565	2.270	2.070
Median	4.86	3.43	3.92	3.23
Week 24				
N-obs	48	65	133	69
N-miss	45	28	52	23
Mean	4.83	3.83	4.01	3.30
SD	2.380	2.452	2.232	2.105
Median	4.86	3.50	3.75	3.14
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-42: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Itch NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Itch NRS Score (Observed) – Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	93 (100.0)	92 (98.9)	183 (98.9)	90 (97.8)
N-miss (%2)	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.2)
Week 1				
N-visit	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	93 (100.0) (100.0)	92 (98.9) (98.9)	181 (98.4) (97.8)	90 (97.8) (97.8)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	3 (1.6) (1.6)	2 (2.2) (2.2)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	0
Week 2				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	91 (100.0) (97.8)	92 (98.9) (98.9)	177 (96.7) (95.7)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	6 (3.3) (3.2)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
N-visit	88 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	85 (96.6) (91.4)	90 (98.9) (96.8)	174 (95.6) (94.1)	88 (95.7) (95.7)
N-miss (%1) (%2)	3 (3.4) (3.2)	1 (1.1) (1.1)	8 (4.4) (4.3)	4 (4.3) (4.3)
N-miss (%2)	5 (5.4)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	85 (95.5) (91.4)	163 (91.1) (88.1)	87 (94.6) (94.6)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	4 (4.5) (4.3)	16 (8.9) (8.6)	5 (5.4) (5.4)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	75 (94.9) (80.6)	79 (95.2) (84.9)	162 (93.1) (87.6)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.1) (4.3)	4 (4.8) (4.3)	12 (6.9) (6.5)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	68 (94.4) (73.1)	74 (92.5) (79.6)	156 (90.2) (84.3)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.6) (4.3)	6 (7.5) (6.5)	17 (9.8) (9.2)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 20				
N-visit	63 (100.0)	74 (100.0)	165 (100.0)	84 (100.0)

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Itch NRS Score (Observed) - Completeness of PRO Assessment				
N-obs (%1) (%2)	59 (93.7) (63.4)	70 (94.6) (75.3)	152 (92.1) (82.2)	80 (95.2) (87.0)
N-miss (%1) (%2)	4 (6.3) (4.3)	4 (5.4) (4.3)	13 (7.9) (7.0)	4 (4.8) (4.3)
N-miss (%2)	30 (32.3)	19 (20.4)	20 (10.8)	8 (8.7)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	48 (78.7) (51.6)	65 (90.3) (69.9)	133 (86.4) (71.9)	69 (88.5) (75.0)
N-miss (%1) (%2)	13 (21.3) (14.0)	7 (9.7) (7.5)	21 (13.6) (11.4)	9 (11.5) (9.8)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; NRS = Numeric Rating Scale; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PRO = patient reported outcome. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD ^c [95%-KI] p-Wert ^b
JAIN					
Morbidität – Juckreiz					
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)	25/92 (27,17)	9/93 (9,68)	2,81 [1,39; 5,68] 0,0041	4,05 [1,74; 9,42] 0,0012	0,175 [0,066; 0,284] 0,0016
<p>Bari: Baricitinib; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung.</p> <p>b: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten und Patienten mit Itch NRS Score < 4,0 zu Baseline wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p>					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-44: Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Itch NRS Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN												
JAIN=Morbidity – Itch NRS response (reduction ≥ 4.0 from baseline) Itch NRS Population												
9/85 (10.59)	22/78 (28.21)	35/166 (21.08)	25/76 (32.89)	2.587 [1.281, 5.224] 0.0080	3.281 [1.403, 7.675] 0.0061	0.176 [0.057, 0.296] 0.0038	2.147 [1.092, 4.221] 0.0267	2.514 [1.147, 5.508] 0.0213	0.105 [0.015, 0.195] 0.0225	2.850 [1.430, 5.679] 0.0029	4.096 [1.764, 9.511] 0.0010	0.223 [0.099, 0.347] 0.0004
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI). (RD): model only includes treatment as a factor. Itch NRS population includes patients from the ITT Population who have an Itch NRS score ≥ 4.0 at baseline.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-45: Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population)

Study												
Endpoint												
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN												
JAIN=Morbidity - Itch NRS response (reduction ≥ 4.0 from baseline) ITT Population												
9/93 (9.68)	22/93 (23.66)	35/185 (18.92)	25/92 (27.17)	2.444 [1.189, 5.023] 0.0150	3.241 [1.382, 7.603] 0.0069	0.140 [0.035, 0.245] 0.0092	1.955 [0.982, 3.893] 0.0565	2.576 [1.172, 5.662] 0.0185	0.092 [0.010, 0.175] 0.0280	2.808 [1.387, 5.685] 0.0041	4.047 [1.738, 9.423] 0.0012	0.175 [0.066, 0.284] 0.0016
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values and patients with an Itch NRS score <4 were replaced using non-responder imputation (NRI). (RR): model only includes treatment as a factor. (RD): model only includes treatment as a factor.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-46: Veränderung des Itch NRS Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 1	93 7.05 (1.91)	92 -0.575 (0.137)	92 6.73 (2.26)	92 -1.019 (0.137)	183 6.69 (1.93)	181 -1.158 (0.102)	90 6.73 (2.30)	89 -1.527 (0.139)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 2		91 -0.896 (0.180)		92 -1.569 (0.180)		176 -1.963 (0.132)		88 -2.600 (0.182)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 3		87 -1.010 (0.199)		89 -1.900 (0.197)		174 -2.232 (0.144)		89 -2.932 (0.199)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 4		85 -1.038 (0.202)		90 -1.827 (0.200)		173 -2.326 (0.146)		87 -3.178 (0.202)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 5		80 -1.360 (0.212)		89 -2.146 (0.209)		165 -2.326 (0.152)		88 -3.310 (0.211)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 6		82 -1.368 (0.216)		86 -2.038 (0.213)		164 -2.273 (0.155)		87 -3.059 (0.214)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 7		79 -1.430 (0.225)		84 -1.995 (0.221)		165 -2.351 (0.161)		84 -3.013 (0.222)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 8		78 -1.392 (0.232)		84 -2.104 (0.228)		161 -2.403 (0.166)		86 -3.107 (0.228)
	Week 9		73 -1.527 (0.233)		82 -2.315 (0.229)		159 -2.497 (0.166)		86 -3.256 (0.228)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 10		74 -1.541 (0.239)		78 -2.316 (0.234)		159 -2.434 (0.169)		82 -3.171 (0.233)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 11		73 -1.716 (0.240)		76 -2.275 (0.236)		162 -2.484 (0.169)		82 -3.087 (0.234)
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 12		74 -1.588 (0.246)		76 -2.279 (0.241)		160 -2.538 (0.173)		84 -3.043 (0.238)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 13	69 -1.712 (0.243)		75 -2.312 (0.238)		156 -2.474 (0.170)		83 -3.152 (0.234)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 14	68 -1.741 (0.242)		74 -2.300 (0.236)		156 -2.504 (0.169)		84 -3.180 (0.232)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 15	65 -1.636 (0.248)		73 -2.439 (0.242)		157 -2.462 (0.172)		83 -3.154 (0.237)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 16	65 -1.665 (0.253)		74 -2.428 (0.245)		153 -2.409 (0.175)		82 -3.086 (0.240)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 17	59 -1.706 (0.250)		73 -2.555 (0.242)		149 -2.390 (0.172)		80 -3.154 (0.237)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 18	59 -1.556 (0.250)		71 -2.534 (0.242)		146 -2.388 (0.172)		80 -3.088 (0.237)	
	Week 19	59 -1.420 (0.257)		71 -2.553 (0.248)		142 -2.436 (0.176)		77 -3.061 (0.243)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 20	59 -1.502 (0.255)		70 -2.523 (0.246)		149 -2.420 (0.174)		79 -3.134 (0.240)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 21	58 -1.681 (0.253)		69 -2.591 (0.243)		140 -2.454 (0.173)		74 -3.149 (0.238)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 22	57 -1.605 (0.259)		66 -2.606 (0.249)		139 -2.493 (0.177)		75 -3.094 (0.243)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 23	57 -1.497 (0.267)		65 -2.561 (0.256)		139 -2.420 (0.181)		68 -2.930 (0.250)	
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 24	46 -1.550 (0.268)		61 -2.476 (0.256)		129 -2.348 (0.181)		67 -2.935 (0.250)	

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from		Change from		Change from		Change from	
		Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N
		Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-47: Veränderung des Itch NRS Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 1	-0.445 [-0.80;-0.09] 0.0150 -0.3385 [-0.63;-0.05]	-0.583 [-0.89;-0.27] 0.0003 -0.4316 [-0.69;-0.18]	-0.952 [-1.31;-0.59] 0.0000 -0.7266 [-1.03;-0.43]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 2	-0.673 [-1.16;-0.19] 0.0064 -0.3911 [-0.68;-0.10]	-1.067 [-1.49;-0.65] 0.0000 -0.6143 [-0.87;-0.36]	-1.704 [-2.19;-1.22] 0.0000 -0.9943 [-1.30;-0.68]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 3	-0.890 [-1.42;-0.35] 0.0012 -0.4791 [-0.78;-0.18]	-1.222 [-1.69;-0.76] 0.0000 -0.6490 [-0.91;-0.39]	-1.922 [-2.46;-1.38] 0.0000 -1.0300 [-1.34;-0.72]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 4	-0.789 [-1.33;-0.24] 0.0046 -0.4190 [-0.72;-0.12]	-1.288 [-1.76;-0.81] 0.0000 -0.6772 [-0.94;-0.41]	-2.140 [-2.69;-1.59] -0.0000 -1.1411 [-1.46;-0.82]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 5	-0.785 [-1.36;-0.21] 0.0071 -0.4055 [-0.71;-0.10]	-0.965 [-1.46;-0.47] 0.0002 -0.4980 [-0.77;-0.23]	-1.949 [-2.52;-1.38] 0.0000 -1.0056 [-1.33;-0.68]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 6	-0.671 [-1.25;-0.09] 0.0241 -0.3411 [-0.65;-0.04]	-0.905 [-1.41;-0.40] 0.0005 -0.4578 [-0.73;-0.19]	-1.691 [-2.28;-1.11] 0.0000 -0.8556 [-1.17;-0.54]
	Week 7	-0.566 [-1.17;0.04] 0.0676 -0.2809 [-0.59;0.03]	-0.921 [-1.45;-0.39] 0.0007 -0.4509 [-0.72;-0.18]	-1.583 [-2.19;-0.98] 0.0000 -0.7848 [-1.10;-0.47]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 8	-0.712 [-1.34;-0.09] 0.0261 -0.3437 [-0.65;-0.03]	-1.010 [-1.56;-0.46] 0.0003 -0.4848 [-0.76;-0.21]	-1.715 [-2.34;-1.09] 0.0000 -0.8227 [-1.14;-0.50]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 9	-0.789 [-1.42;-0.16] 0.0142 -0.3875 [-0.71;-0.07]	-0.970 [-1.52;-0.42] 0.0006 -0.4713 [-0.75;-0.19]	-1.729 [-2.36;-1.10] 0.0000 -0.8394 [-1.16;-0.51]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 10	-0.775 [-1.42;-0.13] 0.0186 -0.3761 [-0.70;-0.06]	-0.894 [-1.46;-0.33] 0.0019 -0.4245 [-0.70;-0.15]	-1.631 [-2.27;-0.99] 0.0000 -0.7832 [-1.11;-0.46]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 11	-0.559 [-1.21;0.09] 0.0918 -0.2719 [-0.59;0.05]	-0.768 [-1.33;-0.20] 0.0079 -0.3617 [-0.64;-0.08]	-1.371 [-2.02;-0.72] 0.0000 -0.6569 [-0.98;-0.33]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 12	-0.691 [-1.36;-0.03] 0.0419 -0.3276 [-0.65;-0.01]	-0.949 [-1.53;-0.37] 0.0014 -0.4387 [-0.72;-0.16]	-1.454 [-2.12;-0.79] 0.0000 -0.6763 [-1.00;-0.36]
	Week 13	-0.600 [-1.26;0.06] 0.0729 -0.2945 [-0.62;0.03]	-0.762 [-1.33;-0.19] 0.0090 -0.3641 [-0.65;-0.08]	-1.441 [-2.09;-0.79] 0.0000 -0.6918 [-1.02;-0.36]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 14	-0.559 [-1.21;0.09] 0.0935 -0.2773 [-0.61;0.05]	-0.763 [-1.33;-0.19] 0.0086 -0.3675 [-0.65;-0.08]	-1.439 [-2.09;-0.79] 0.0000 -0.6950 [-1.02;-0.37]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 15	-0.803 [-1.47;-0.13] 0.0190 -0.3942 [-0.73;-0.06]	-0.825 [-1.41;-0.24] 0.0056 -0.3904 [-0.68;-0.10]	-1.517 [-2.18;-0.85] 0.0000 -0.7248 [-1.06;-0.39]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 16	-0.763 [-1.44;-0.08] 0.0285 -0.3670 [-0.70;-0.03]	-0.743 [-1.34;-0.15] 0.0141 -0.3498 [-0.64;-0.06]	-1.420 [-2.10;-0.75] 0.0000 -0.6707 [-1.01;-0.34]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 17	-0.849 [-1.52;-0.18] 0.0135 -0.4239 [-0.77;-0.08]	-0.684 [-1.27;-0.10] 0.0220 -0.3332 [-0.64;-0.03]	-1.448 [-2.11;-0.78] 0.0000 -0.7098 [-1.06;-0.36]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 18	-0.978 [-1.65;-0.31] 0.0045 -0.4925 [-0.84;-0.14]	-0.832 [-1.42;-0.25] 0.0054 -0.4087 [-0.71;-0.10]	-1.533 [-2.20;-0.87] 0.0000 -0.7524 [-1.10;-0.40]
	Week 19	-1.133 [-1.82;-0.44] 0.0014 -0.5558 [-0.91;-0.20]	-1.016 [-1.62;-0.41] 0.0010 -0.4918 [-0.80;-0.18]	-1.640 [-2.32;-0.96] 0.0000 -0.7947 [-1.15;-0.44]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 20	-1.021 [-1.71;-0.34] 0.0036 -0.5079 [-0.86;-0.16]	-0.918 [-1.51;-0.32] 0.0026 -0.4414 [-0.75;-0.14]	-1.632 [-2.31;-0.96] 0.0000 -0.7930 [-1.14;-0.44]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 21	-0.910 [-1.59;-0.23] 0.0086 -0.4605 [-0.81;-0.11]	-0.773 [-1.36;-0.18] 0.0104 -0.3844 [-0.69;-0.08]	-1.469 [-2.14;-0.80] 0.0000 -0.7368 [-1.09;-0.38]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 22	-1.001 [-1.70;-0.31] 0.0049 -0.5024 [-0.86;-0.14]	-0.888 [-1.49;-0.28] 0.0041 -0.4335 [-0.74;-0.12]	-1.489 [-2.18;-0.80] 0.0000 -0.7290 [-1.08;-0.37]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 23	-1.064 [-1.78;-0.35] 0.0037 -0.5214 [-0.88;-0.16]	-0.923 [-1.55;-0.30] 0.0038 -0.4394 [-0.75;-0.13]	-1.433 [-2.14;-0.73] 0.0001 -0.7025 [-1.07;-0.34]
Please rate your itching severity (Interval Centered Mean)	Week 24	-0.926 [-1.65;-0.21] 0.0117 -0.4812 [-0.87;-0.09]	-0.798 [-1.42;-0.17] 0.0126 -0.3992 [-0.74;-0.06]	-1.385 [-2.10;-0.67] 0.0001 -0.7076 [-1.09;-0.32]
<p>CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

Hautschmerzen (Skin Pain NRS)

Anhang 4-G-Tabelle 4-48: Zusammenfassende Statistik für Skin Pain NRS (Skin Pain NRS Population)

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=69)	BARI 2-mg (N=149)	BARI 4-mg (N=70)
JAIN				
Summary of Skin Pain NRS Score (observed)				
Baseline				
N-obs	78	69	149	70
N-miss	0	0	0	0
Mean	7.25	7.56	6.99	7.20
SD	1.567	1.556	1.605	1.777
Median	7.27	7.83	7.00	7.14
Week 1				
N-obs	78	69	147	69
N-miss	0	0	2	1
Mean	6.30	6.23	5.55	5.27
SD	1.873	2.003	1.777	1.945
Median	6.36	6.43	5.60	5.14
Week 2				
N-obs	78	69	143	68
N-miss	0	0	6	2
Mean	5.79	5.51	4.46	3.99
SD	2.193	2.255	2.146	2.188
Median	6.00	5.57	4.29	3.93
Week 4				
N-obs	72	68	142	67
N-miss	6	1	7	3
Mean	5.74	5.20	3.95	3.36
SD	2.273	2.236	2.259	2.379
Median	6.00	5.21	3.57	2.71
Week 8				
N-obs	67	64	130	67
N-miss	11	5	19	3
Mean	5.20	4.80	3.77	3.19
SD	2.411	2.508	2.285	2.663
Median	5.14	5.00	3.64	2.50
Week 12				
N-obs	62	58	130	67
N-miss	16	11	19	3
Mean	4.68	4.39	3.76	3.41
SD	2.583	2.743	2.261	2.802

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=69)	BARI 2-mg (N=149)	BARI 4-mg (N=70)
JAIN				
Summary of Skin Pain NRS Score (observed)				
Median	4.86	4.21	3.29	2.86
Week 16				
N-obs	56	53	124	64
N-miss	22	16	25	6
Mean	4.63	4.01	3.79	3.02
SD	2.216	2.592	2.370	2.413
Median	4.31	3.57	3.57	2.57
Week 20				
N-obs	48	51	123	61
N-miss	30	18	26	9
Mean	4.57	3.76	3.76	3.10
SD	2.276	2.688	2.408	2.177
Median	4.85	3.43	3.50	3.00
Week 24				
N-obs	37	49	106	51
N-miss	41	20	43	19
Mean	4.69	3.94	3.49	3.25
SD	2.292	2.701	2.354	2.249
Median	4.67	4.00	3.14	3.14
BARI = baricitinib; ITT = intention to treat; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SD = standard deviation.				
Skin Pain Population includes patients from the ITT Population with an NRS score for skin pain \geq 4.0 at baseline.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-49: Zusammenfassende Statistik für Skin Pain NRS (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Skin Pain NRS Score (observed)				
Baseline				
N-obs	93	92	183	90
N-miss	0	1	2	2
Mean	6.49	6.26	6.12	6.13
SD	2.308	2.685	2.402	2.616
Median	6.86	7.00	6.43	6.43
Week 1				
N-obs	93	92	181	90
N-miss	0	1	4	2
Mean	5.72	5.17	4.83	4.53
SD	2.234	2.596	2.258	2.307
Median	6.14	5.36	5.00	4.50
Week 2				
N-obs	91	92	177	89
N-miss	2	1	8	3
Mean	5.25	4.57	3.89	3.36
SD	2.464	2.672	2.320	2.288
Median	5.71	4.85	3.71	3.14
Week 4				
N-obs	85	90	174	88
N-miss	8	3	11	4
Mean	5.15	4.26	3.52	2.82
SD	2.590	2.594	2.335	2.322
Median	5.43	4.36	3.24	2.34
Week 8				
N-obs	80	85	163	87
N-miss	13	8	22	5
Mean	4.70	3.88	3.34	2.79
SD	2.569	2.732	2.352	2.560
Median	4.79	3.43	3.14	2.00
Week 12				
N-obs	75	79	162	86
N-miss	18	14	23	6
Mean	4.24	3.54	3.36	2.91
SD	2.624	2.867	2.335	2.742
Median	4.00	2.86	3.00	2.21
Week 16				
N-obs	68	74	156	83

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Skin Pain NRS Score (observed)				
N-miss	25	19	29	9
Mean	4.13	3.26	3.34	2.65
SD	2.380	2.643	2.392	2.318
Median	3.86	2.64	3.00	2.17
Week 20				
N-obs	59	70	152	80
N-miss	34	23	33	12
Mean	4.03	3.20	3.37	2.69
SD	2.416	2.639	2.418	2.118
Median	3.50	2.43	3.14	2.59
Week 24				
N-obs	48	65	133	69
N-miss	45	28	52	23
Mean	4.01	3.38	3.17	2.78
SD	2.513	2.660	2.358	2.208
Median	4.20	2.86	3.00	2.17
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; NRS = Numeric Rating Scale; PBO = placebo; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-50: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des Skin Pain NRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Skin Pain NRS Score (observed) – Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	93 (100.0)	92 (98.9)	183 (98.9)	90 (97.8)
N-miss (%2)	0	1 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.2)
Week 1				
N-visit	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	93 (100.0) (100.0)	92 (98.9) (98.9)	181 (98.4) (97.8)	90 (97.8) (97.8)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	3 (1.6) (1.6)	2 (2.2) (2.2)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	0
Week 2				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	91 (100.0) (97.8)	92 (98.9) (98.9)	177 (96.7) (95.7)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	6 (3.3) (3.2)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
N-visit	88 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	85 (96.6) (91.4)	90 (98.9) (96.8)	174 (95.6) (94.1)	88 (95.7) (95.7)
N-miss (%1) (%2)	3 (3.4) (3.2)	1 (1.1) (1.1)	8 (4.4) (4.3)	4 (4.3) (4.3)
N-miss (%2)	5 (5.4)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	85 (95.5) (91.4)	163 (91.1) (88.1)	87 (94.6) (94.6)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	4 (4.5) (4.3)	16 (8.9) (8.6)	5 (5.4) (5.4)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	75 (94.9) (80.6)	79 (95.2) (84.9)	162 (93.1) (87.6)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.1) (4.3)	4 (4.8) (4.3)	12 (6.9) (6.5)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	68 (94.4) (73.1)	74 (92.5) (79.6)	156 (90.2) (84.3)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.6) (4.3)	6 (7.5) (6.5)	17 (9.8) (9.2)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 20				
N-visit	63 (100.0)	74 (100.0)	165 (100.0)	84 (100.0)

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of Skin Pain NRS Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
N-obs (%1) (%2)	59 (93.7) (63.4)	70 (94.6) (75.3)	152 (92.1) (82.2)	80 (95.2) (87.0)
N-miss (%1) (%2)	4 (6.3) (4.3)	4 (5.4) (4.3)	13 (7.9) (7.0)	4 (4.8) (4.3)
N-miss (%2)	30 (32.3)	19 (20.4)	20 (10.8)	8 (8.7)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	48 (78.7) (51.6)	65 (90.3) (69.9)	133 (86.4) (71.9)	69 (88.5) (75.0)
N-miss (%1) (%2)	13 (21.3) (14.0)	7 (9.7) (7.5)	21 (13.6) (11.4)	9 (11.5) (9.8)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; NRS = Numeric Rating Scale; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PRO = patient reported outcome. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD ^c [95%-KI] p-Wert ^b
JAIN					
Morbidität – Hautschmerzen					
Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$)	23/92 (25,00)	11/93 (11,83)	2,05 [1,09; 3,84] 0,0251	2,98 [1,31; 6,77] 0,0093	0,132 [0,022; 0,242] 0,0191
<p>Bari: Baricitinib; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Modell-Faktor Region umfasst nur 2 Kategorien (Europa/andere).</p> <p>b: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten und Patienten mit NRS Score für Hautschmerzen $< 4,0$ zu Baseline wurden mittels Non Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p>					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-52: Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (Skin Pain NRS Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN=Morbidity - Skin Pain (Skin Pain NRS) Skin Pain Population												
11/78 (14.10)	22/69 (31.88)	47/149 (31.54)	23/70 (32.86)	2.120 [1.117, 4.022] 0.0215	2.612 [1.153, 5.919] 0.0214	0.178 [0.043, 0.312] 0.0095	2.270 [1.259, 4.092] 0.0064	3.024 [1.458, 6.276] 0.0030	0.174 [0.067, 0.282] 0.0015	2.168 [1.151, 4.083] 0.0166	3.012 [1.331, 6.816] 0.0081	0.188 [0.053, 0.322] 0.0063
<p>Bari: baricitinib; CI: confidence interval; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio.</p> <p>a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2.</p> <p>Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI).</p> <p>(RD): model only includes treatment as a factor. Skin Pain Population includes patients from the ITT Population with an NRS score for skin pain ≥ 4.0 at baseline.</p>												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-53: Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 (ITT Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN=Morbidity - Skin Pain (Skin Pain NRS) ITT Population												
11/93 (11.83)	22/93 (23.66)	47/185 (25.41)	23/92 (25.00)	2.012 [1.064, 3.806] 0.0315	2.499 [1.101, 5.672] 0.0286	0.118 [0.010, 0.227] 0.0326	2.254 [1.254, 4.051] 0.0066	3.133 [1.502, 6.537] 0.0023	0.136 [0.045, 0.227] 0.0034	2.048 [1.094, 3.835] 0.0251	2.977 [1.309, 6.771] 0.0093	0.132 [0.022, 0.242] 0.0191

Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; NRS: Numeric Rating Scale; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio.
a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2.
Patients with missing values and patients with Skin Pain NRS Score <4.0 at baseline were replaced using non-responder imputation (NRI). (RR): factor region with only 2 categories (Europe/Other). (RD): model only includes treatment as a factor.

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-54: Veränderung der Skin Pain NRS ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 1	93 6.49 (2.31)	92 -0.694 (0.153)	92 6.26 (2.68)	92 -1.052 (0.153)	183 6.12 (2.40)	181 -1.252 (0.113)	90 6.13 (2.62)	89 -1.592 (0.155)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 2		91 -1.131 (0.198)		92 -1.635 (0.197)		176 -2.189 (0.144)		88 -2.721 (0.200)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 3		87 -1.213 (0.210)		89 -1.877 (0.209)		174 -2.463 (0.153)		89 -3.088 (0.211)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 4		85 -1.179 (0.210)		90 -1.930 (0.208)		173 -2.565 (0.152)		87 -3.309 (0.210)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 5		80 -1.492 (0.220)		89 -2.221 (0.217)		165 -2.598 (0.158)		88 -3.374 (0.218)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 6		82 -1.537 (0.235)		86 -2.136 (0.232)		164 -2.537 (0.169)		87 -3.194 (0.233)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 7		79 -1.568 (0.240)		84 -2.047 (0.237)		165 -2.595 (0.172)		84 -3.159 (0.237)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 8		78 -1.573 (0.242)		84 -2.235 (0.239)		161 -2.589 (0.173)		86 -3.281 (0.239)
	Week 9		73 -1.707 (0.242)		82 -2.442 (0.238)		159 -2.671 (0.172)		86 -3.436 (0.237)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 10		74 -1.685 (0.247)		78 -2.497 (0.243)		159 -2.633 (0.175)		82 -3.285 (0.242)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 11		73 -1.830 (0.253)		76 -2.391 (0.249)		162 -2.613 (0.179)		82 -3.135 (0.247)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 12		74 -1.807 (0.258)		76 -2.441 (0.253)		160 -2.695 (0.182)		84 -3.131 (0.250)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 13	69	-1.835 (0.253)	75	-2.487 (0.248)	156	-2.644 (0.178)	83	-3.230 (0.245)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 14	68	-1.855 (0.254)	74	-2.473 (0.248)	156	-2.702 (0.178)	84	-3.228 (0.245)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 15	65	-1.823 (0.257)	73	-2.477 (0.250)	157	-2.660 (0.179)	83	-3.247 (0.246)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 16	65	-1.824 (0.266)	74	-2.398 (0.258)	153	-2.521 (0.184)	82	-3.198 (0.254)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 17	59	-1.880 (0.261)	73	-2.492 (0.253)	149	-2.602 (0.181)	80	-3.241 (0.249)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 18	59	-1.787 (0.262)	71	-2.578 (0.254)	146	-2.601 (0.181)	80	-3.119 (0.249)
	Week 19	59	-1.750 (0.269)	71	-2.579 (0.260)	142	-2.648 (0.186)	77	-3.121 (0.256)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 20	59	-1.762 (0.267)	70	-2.577 (0.258)	149	-2.595 (0.184)	79	-3.121 (0.253)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 21	58	-1.895 (0.267)	69	-2.737 (0.257)	140	-2.705 (0.183)	74	-3.140 (0.252)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 22	57	-1.722 (0.275)	66	-2.676 (0.265)	139	-2.709 (0.188)	75	-3.137 (0.259)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 23	57	-1.705 (0.284)	65	-2.518 (0.274)	139	-2.673 (0.193)	68	-2.991 (0.267)
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 24	46	-1.768 (0.286)	61	-2.425 (0.273)	129	-2.634 (0.193)	67	-2.908 (0.267)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from		Change from		Change from		Change from	
		Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N
		Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-55: Veränderung der Skin Pain NRS ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 1	-0.358 [-0.76;0.04] 0.0797 -0.2446 [-0.53;0.05]	-0.559 [-0.91;-0.21] 0.0017 -0.3716 [-0.62;-0.12]	-0.898 [-1.30;-0.49] 0.0000 -0.6145 [-0.91;-0.32]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 2	-0.504 [-1.03;0.03] 0.0625 -0.2669 [-0.56;0.02]	-1.059 [-1.52;-0.60] 0.0000 -0.5557 [-0.81;-0.30]	-1.590 [-2.13;-1.05] 0.0000 -0.8457 [-1.15;-0.54]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 3	-0.664 [-1.23;-0.10] 0.0216 -0.3374 [-0.63;-0.04]	-1.249 [-1.74;-0.76] 0.0000 -0.6262 [-0.89;-0.36]	-1.875 [-2.44;-1.31] 0.0000 -0.9486 [-1.26;-0.64]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 4	-0.751 [-1.32;-0.19] 0.0093 -0.3835 [-0.68;-0.08]	-1.386 [-1.88;-0.89] 0.0000 -0.6998 [-0.97;-0.43]	-2.130 [-2.70;-1.56] -0.0000 -1.0927 [-1.41;-0.77]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 5	-0.729 [-1.32;-0.14] 0.0156 -0.3632 [-0.67;-0.06]	-1.106 [-1.62;-0.59] 0.0000 -0.5501 [-0.82;-0.28]	-1.882 [-2.48;-1.29] 0.0000 -0.9370 [-1.26;-0.62]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 6	-0.599 [-1.23;0.03] 0.0636 -0.2802 [-0.58;0.02]	-1.000 [-1.55;-0.45] 0.0004 -0.4653 [-0.73;-0.20]	-1.657 [-2.29;-1.02] 0.0000 -0.7712 [-1.08;-0.46]
	Week 7	-0.480 [-1.13;0.17] 0.1463 -0.2228 [-0.53;0.09]	-1.028 [-1.59;-0.46] 0.0004 -0.4707 [-0.74;-0.20]	-1.591 [-2.24;-0.94] 0.0000 -0.7388 [-1.06;-0.42]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 8	-0.661 [-1.32;-0.01] 0.0476 -0.3053 [-0.62;0.00]	-1.016 [-1.59;-0.45] 0.0005 -0.4659 [-0.74;-0.19]	-1.708 [-2.36;-1.05] 0.0000 -0.7839 [-1.10;-0.47]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 9	-0.735 [-1.39;-0.08] 0.0271 -0.3482 [-0.67;-0.03]	-0.964 [-1.53;-0.40] 0.0009 -0.4509 [-0.73;-0.17]	-1.729 [-2.38;-1.08] 0.0000 -0.8091 [-1.13;-0.48]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 10	-0.812 [-1.48;-0.15] 0.0170 -0.3805 [-0.70;-0.06]	-0.948 [-1.53;-0.37] 0.0014 -0.4341 [-0.71;-0.16]	-1.600 [-2.27;-0.93] 0.0000 -0.7414 [-1.07;-0.42]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 11	-0.561 [-1.25;0.12] 0.1081 -0.2588 [-0.58;0.06]	-0.783 [-1.38;-0.19] 0.0101 -0.3490 [-0.63;-0.07]	-1.306 [-1.99;-0.62] 0.0002 -0.5929 [-0.92;-0.27]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 12	-0.634 [-1.33;0.06] 0.0748 -0.2863 [-0.61;0.04]	-0.888 [-1.49;-0.28] 0.0042 -0.3904 [-0.67;-0.11]	-1.324 [-2.02;-0.63] 0.0002 -0.5862 [-0.91;-0.27]
	Week 13	-0.653 [-1.34;0.03] 0.0614 -0.3067 [-0.64;0.02]	-0.809 [-1.40;-0.21] 0.0078 -0.3696 [-0.65;-0.08]	-1.396 [-2.08;-0.72] 0.0001 -0.6416 [-0.97;-0.31]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 14	-0.618 [-1.30;0.07] 0.0765 -0.2924 [-0.62;0.04]	-0.848 [-1.44;-0.25] 0.0054 -0.3883 [-0.68;-0.10]	-1.373 [-2.05;-0.69] 0.0001 -0.6310 [-0.96;-0.30]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 15	-0.654 [-1.35;0.04] 0.0637 -0.3107 [-0.65;0.03]	-0.837 [-1.44;-0.24] 0.0065 -0.3821 [-0.67;-0.09]	-1.424 [-2.11;-0.74] 0.0001 -0.6572 [-0.99;-0.32]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 16	-0.574 [-1.29;0.14] 0.1162 -0.2624 [-0.60;0.07]	-0.697 [-1.32;-0.07] 0.0283 -0.3114 [-0.60;-0.02]	-1.374 [-2.08;-0.66] 0.0002 -0.6161 [-0.95;-0.28]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 17	-0.612 [-1.31;0.09] 0.0870 -0.2927 [-0.64;0.05]	-0.723 [-1.33;-0.11] 0.0204 -0.3362 [-0.64;-0.03]	-1.361 [-2.06;-0.67] 0.0001 -0.6381 [-0.98;-0.29]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 18	-0.791 [-1.49;-0.09] 0.0278 -0.3799 [-0.73;-0.03]	-0.814 [-1.43;-0.20] 0.0094 -0.3807 [-0.69;-0.08]	-1.331 [-2.03;-0.63] 0.0002 -0.6226 [-0.97;-0.28]
	Week 19	-0.830 [-1.55;-0.11] 0.0248 -0.3881 [-0.74;-0.04]	-0.898 [-1.53;-0.27] 0.0053 -0.4138 [-0.72;-0.11]	-1.372 [-2.09;-0.65] 0.0002 -0.6328 [-0.98;-0.29]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 20	-0.815 [-1.53;-0.10] 0.0263 -0.3858 [-0.74;-0.04]	-0.834 [-1.46;-0.21] 0.0091 -0.3808 [-0.68;-0.08]	-1.360 [-2.07;-0.65] 0.0002 -0.6278 [-0.97;-0.28]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 21	-0.842 [-1.56;-0.12] 0.0216 -0.4024 [-0.76;-0.05]	-0.809 [-1.43;-0.19] 0.0112 -0.3804 [-0.69;-0.07]	-1.244 [-1.95;-0.53] 0.0006 -0.5898 [-0.94;-0.24]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 22	-0.954 [-1.69;-0.21] 0.0116 -0.4501 [-0.81;-0.09]	-0.986 [-1.63;-0.34] 0.0027 -0.4528 [-0.76;-0.14]	-1.414 [-2.15;-0.68] 0.0002 -0.6507 [-1.00;-0.30]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 23	-0.813 [-1.58;-0.05] 0.0371 -0.3735 [-0.73;-0.01]	-0.968 [-1.63;-0.30] 0.0044 -0.4317 [-0.74;-0.12]	-1.287 [-2.04;-0.53] 0.0009 -0.5910 [-0.95;-0.23]
Rate Worst Skin Pain (Interval Centered Mean)	Week 24	-0.658 [-1.43;0.11] 0.0930 -0.3201 [-0.71;0.07]	-0.867 [-1.53;-0.20] 0.0111 -0.4063 [-0.75;-0.07]	-1.141 [-1.90;-0.38] 0.0033 -0.5460 [-0.93;-0.16]
<p>CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

Ängstliche und depressive Symptomatik (HADS)

Anhang 4-G-Tabelle 4-56: Zusammenfassende Statistik für HADS Subscores für Angst und Depression (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of HADS Total Scores (observed)				
Baseline				
Anxiety Total Score				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	6.92	6.00	5.91	6.35
SD	4.179	3.918	4.105	3.917
Median	6.00	6.00	5.00	6.00
Depression Total Score				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	5.60	4.88	4.89	4.95
SD	4.516	3.972	4.029	3.631
Median	5.00	4.00	4.00	4.00
Week 1				
Anxiety Total Score				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	5.96	4.82	4.66	4.84
SD	4.482	4.138	3.943	3.263
Median	5.00	4.00	4.00	4.00
Depression Total Score				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	4.97	4.10	3.58	3.37
SD	4.107	4.134	3.366	2.897
Median	4.00	3.00	3.00	3.00
Week 2				
Anxiety Total Score				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	5.80	4.71	4.41	4.46
SD	4.288	3.751	3.879	3.384
Median	5.00	4.00	4.00	4.00
Depression Total Score				
N-obs	90	91	183	91

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of HADS Total Scores (observed)				
N-miss	3	2	2	1
Mean	5.00	3.92	3.78	2.90
SD	4.111	4.091	3.533	2.432
Median	4.00	3.00	3.00	2.00
Week 4				
Anxiety Total Score				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	5.67	4.58	4.52	4.22
SD	4.049	3.936	4.153	3.467
Median	5.00	4.00	3.00	4.00
Depression Total Score				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	4.75	3.90	3.84	2.71
SD	4.111	4.094	3.630	2.575
Median	4.00	2.00	3.00	2.00
Week 8				
Anxiety Total Score				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	5.64	4.87	4.34	4.56
SD	4.532	4.395	4.072	3.784
Median	5.00	4.00	3.00	4.00
Depression Total Score				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	4.98	3.78	3.76	2.80
SD	4.109	4.134	3.932	2.581
Median	4.00	2.50	2.00	2.00
Week 12				
Anxiety Total Score				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	5.40	4.84	4.35	4.48
SD	4.225	4.253	4.201	3.632
Median	5.00	4.00	3.00	4.00
Depression Total Score				
N-obs	73	80	171	86

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of HADS Total Scores (observed)				
N-miss	20	13	14	6
Mean	4.55	3.94	3.98	3.19
SD	3.955	4.387	4.010	3.047
Median	3.00	2.00	3.00	2.00
Week 16				
Anxiety Total Score				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	5.67	4.49	4.17	4.58
SD	4.272	4.032	4.057	3.854
Median	5.00	3.00	3.00	4.00
Depression Total Score				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	4.72	3.85	3.72	3.16
SD	4.026	4.129	3.782	3.333
Median	4.00	2.00	2.00	2.00
Week 24				
Anxiety Total Score				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	5.07	4.75	4.58	4.27
SD	3.991	4.265	3.992	3.396
Median	4.00	3.00	3.00	3.00
Depression Total Score				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	4.65	3.83	3.91	2.85
SD	3.844	4.015	4.031	2.722
Median	3.50	2.00	3.00	2.00
BARI = baricitinib; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-57: Zusammenfassende Statistik für HADS Subscore für Angst (HADS Anxiety Population)

	PBO (N=36)	BARI 1-mg (N=30)	BARI 2-mg (N=55)	BARI 4-mg (N=34)
JAIN				
Summary of HADS Anxiety Total Score (observed)				
Baseline				
N-obs	36	30	55	34
N-miss	0	0	0	0
Mean	11.42	10.47	11.00	10.29
SD	2.430	2.649	2.762	2.929
Median	11.00	9.50	10.00	9.00
Week 1				
N-obs	35	29	53	34
N-miss	1	1	2	0
Mean	9.63	8.72	8.72	7.24
SD	3.805	3.634	3.929	3.403
Median	10.00	9.00	9.00	7.00
Week 2				
N-obs	36	29	54	34
N-miss	0	1	1	0
Mean	9.00	7.93	8.19	7.06
SD	3.913	3.981	3.890	3.275
Median	9.00	8.00	8.00	7.00
Week 4				
N-obs	33	29	52	34
N-miss	3	1	3	0
Mean	9.09	8.21	8.17	6.35
SD	3.376	3.913	3.939	3.524
Median	9.00	9.00	8.00	7.00
Week 8				
N-obs	31	26	52	33
N-miss	5	4	3	1
Mean	9.00	9.42	7.88	6.64
SD	3.864	4.420	3.959	4.350
Median	9.00	9.00	8.00	6.00
Week 12				
N-obs	25	24	52	32
N-miss	11	6	3	2
Mean	8.76	8.58	7.85	6.56
SD	3.756	4.898	4.608	4.173
Median	8.00	8.00	7.50	6.00
Week 16				

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

	PBO (N=36)	BARI 1-mg (N=30)	BARI 2-mg (N=55)	BARI 4-mg (N=34)
JAIN				
Summary of HADS Anxiety Total Score (observed)				
N-obs	23	21	49	31
N-miss	13	9	6	3
Mean	9.61	8.10	7.27	6.52
SD	3.702	4.265	4.536	4.312
Median	11.00	9.00	8.00	6.00
Week 24				
N-obs	22	20	43	26
N-miss	14	10	12	8
Mean	8.05	8.20	7.74	5.85
SD	4.226	4.786	4.175	4.037
Median	9.00	8.50	8.00	5.50
BARI = baricitinib; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT = intention to treat; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation. HADS Anxiety population includes patients from the ITT Population with HADS Anxiety >=8 at baseline.				

Anhang 4-G-Tabelle 4-58: Zusammenfassende Statistik für HADS Subscore für Depression (HADS Depression Population)

	PBO (N=29)	BARI 1-mg (N=25)	BARI 2-mg (N=49)	BARI 4-mg (N=25)
JAIN				
Summary of HADS Depression Total Score (observed)				
Baseline				
N-obs	29	25	49	25
N-miss	0	0	0	0
Mean	11.28	10.20	10.55	9.56
SD	2.548	2.582	2.355	2.347
Median	11.00	9.00	10.00	9.00
Week 1				
N-obs	28	24	47	25
N-miss	1	1	2	0
Mean	9.14	8.17	6.96	5.64
SD	3.638	4.508	3.724	3.353
Median	9.00	8.00	7.00	6.00
Week 2				
N-obs	29	25	48	25
N-miss	0	0	1	0
Mean	9.17	8.24	7.23	4.64
SD	3.444	4.146	3.805	2.271
Median	10.00	9.00	7.00	4.00
Week 4				
N-obs	27	25	45	25
N-miss	2	0	4	0
Mean	9.19	7.76	7.24	4.12
SD	2.675	4.465	3.839	2.571
Median	9.00	8.00	8.00	4.00
Week 8				
N-obs	27	23	43	24
N-miss	2	2	6	1
Mean	8.19	7.65	7.56	3.50
SD	3.585	5.024	4.656	2.670
Median	9.00	8.00	7.00	2.50
Week 12				
N-obs	24	22	43	24
N-miss	5	3	6	1
Mean	8.21	8.14	7.42	4.25
SD	3.257	4.969	4.630	3.442
Median	9.00	9.00	7.00	4.50
Week 16				

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

	PBO (N=29)	BARI 1-mg (N=25)	BARI 2-mg (N=49)	BARI 4-mg (N=25)
JAIN				
Summary of HADS Depression Total Score (observed)				
N-obs	23	18	41	23
N-miss	6	7	8	2
Mean	8.65	7.56	6.88	4.61
SD	3.575	4.902	4.473	4.031
Median	9.00	7.50	7.00	4.00
Week 24				
N-obs	22	18	38	18
N-miss	7	7	11	7
Mean	7.95	7.28	7.47	3.72
SD	3.760	4.156	4.718	3.268
Median	8.50	7.50	7.00	2.50
BARI = baricitinib; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT = intention to treat; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation. HADS Depression population includes patients from the ITT Population with HADS Depression >=8 at baseline.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-59: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des HADS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of HADS Total Scores (observed) - Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
Anxiety Total Score				
N-obs (%2)	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	1 (1.1)
Depression Total Score				
N-obs (%2)	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	1 (1.1)
Week 1				
Anxiety Total Score				
N-visit	92 (100.0)	92 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (97.8) (96.8)	91 (98.9) (97.8)	182 (98.9) (98.4)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	2 (2.2) (2.2)	1 (1.1) (1.1)	2 (1.1) (1.1)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	0
Depression Total Score				
N-visit	92 (100.0)	92 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (97.8) (96.8)	91 (98.9) (97.8)	182 (98.9) (98.4)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	2 (2.2) (2.2)	1 (1.1) (1.1)	2 (1.1) (1.1)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	0
Week 2				
Anxiety Total Score				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (98.9) (96.8)	91 (97.8) (97.8)	183 (100.0) (98.9)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.1) (1.1)	2 (2.2) (2.2)	0	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Depression Total Score				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (98.9) (96.8)	91 (97.8) (97.8)	183 (100.0) (98.9)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.1) (1.1)	2 (2.2) (2.2)	0	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
Anxiety Total Score				
N-visit	87 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	83 (95.4) (89.2)	91 (100.0) (97.8)	178 (97.8) (96.2)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	4 (4.6) (4.3)	0	4 (2.2) (2.2)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	6 (6.5)	2 (2.2)	3 (1.6)	0

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of HADS Total Scores (observed) - Completeness of PRO Assessment				
Depression Total Score				
N-visit	87 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	83 (95.4) (89.2)	91 (100.0) (97.8)	178 (97.8) (96.2)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	4 (4.6) (4.3)	0	4 (2.2) (2.2)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	6 (6.5)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
Anxiety Total Score				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	86 (96.6) (92.5)	172 (96.1) (93.0)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	3 (3.4) (3.2)	7 (3.9) (3.8)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Depression Total Score				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	86 (96.6) (92.5)	172 (96.1) (93.0)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	3 (3.4) (3.2)	7 (3.9) (3.8)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
Anxiety Total Score				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	73 (92.4) (78.5)	80 (96.4) (86.0)	171 (98.3) (92.4)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	6 (7.6) (6.5)	3 (3.6) (3.2)	3 (1.7) (1.6)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Depression Total Score				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	73 (92.4) (78.5)	80 (96.4) (86.0)	171 (98.3) (92.4)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	6 (7.6) (6.5)	3 (3.6) (3.2)	3 (1.7) (1.6)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
Anxiety Total Score				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	67 (93.1) (72.0)	75 (93.8) (80.6)	164 (94.8) (88.6)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	5 (6.9) (5.4)	5 (6.3) (5.4)	9 (5.2) (4.9)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Depression Total Score				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	67 (93.1) (72.0)	75 (93.8) (80.6)	164 (94.8) (88.6)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	5 (6.9) (5.4)	5 (6.3) (5.4)	9 (5.2) (4.9)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 24				

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of HADS Total Scores (observed) - Completeness of PRO Assessment				
Anxiety Total Score				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	60 (98.4) (64.5)	69 (95.8) (74.2)	148 (96.1) (80.0)	73 (93.6) (79.3)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.6) (1.1)	3 (4.2) (3.2)	6 (3.9) (3.2)	5 (6.4) (5.4)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
Depression Total Score				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	60 (98.4) (64.5)	69 (95.8) (74.2)	148 (96.1) (80.0)	73 (93.6) (79.3)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.6) (1.1)	3 (4.2) (3.2)	6 (3.9) (3.2)	5 (6.4) (5.4)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
BARI = baricitinib; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PRO = patient reported outcome. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit HADS Subscores für ängstliche bzw. depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
JAIN					
Morbidität – Ängstliche und depressive Symptomatik					
Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0	17/92 (18,48)	7/93 (7,53)	2,45 ^b [1,07; 5,64] 0,0343	3,71 [1,39; 9,90] 0,0089	0,110 ^c [0,014; 0,205] 0,0250
Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0	15/92 (16,30)	8/93 (8,60)	1,90 ^b [0,84; 4,25] 0,1210	4,61 [1,57; 13,56] 0,0054	0,077 ^c [-0,018; 0,172] 0,1105
<p>Bari: Baricitinib; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>b: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten und Patienten mit HADS Subscores für Angst bzw. Depression < 8,0 zu Baseline wurden mittels NRI ersetzt.</p>					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-61: Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0 in Woche 24 (HADS Anxiety Population)

PBO	BARI 1- mg	BARI 2- mg	BARI 4- mg	BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
JAIN=MORBIDITY - HADS ANXIETY RESPONSE												
7/36 (19.44)	9/30 (30.00)	19/55 (34.55)	17/34 (50.00)	1.478 [0.633, 3.453] 0.3666	1.445 [0.456, 4.578] 0.5314	0.033 [-0.189, 0.256] 0.7691	1.720 [0.814, 3.637] 0.1555	1.864 [0.680, 5.107] 0.2258	0.131 [-0.047, 0.308] 0.1494	2.172 [1.005, 4.696] 0.0485	3.157 [1.061, 9.392] 0.0388	0.255 [0.049, 0.461] 0.0150
<p>Bari: baricitinib; CI: confidence interval; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio.</p> <p>a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5.</p> <p>Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI).</p> <p>(RD): factor region with only 2 categories (Europe/Other). HADS Anxiety Population includes patients from the ITT Population with a HADS score for anxiety ≥8.0 at baseline.</p>												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-62: Erreichen eines HADS Subscores für Angst < 8,0 in Woche 24 (ITT Population)

PBO	BARI 1- mg	BARI 2- mg	BARI 4- mg	BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
JAIN=MORBIDITY - HADS ANXIETY RESPONSE												
7/93 (7.53)	9/93 (9.68)	19/185 (10.27)	17/92 (18.48)	1.286 [0.500, 3.308] 0.6022	1.692 [0.583, 4.909] 0.3329	0.022 [-0.059, 0.102] 0.6007	1.364 [0.595, 3.129] 0.4630	1.757 [0.689, 4.483] 0.2380	0.027 [-0.042, 0.097] 0.4371	2.455 [1.069, 5.639] 0.0343	3.709 [1.389, 9.899] 0.0089	0.110 [0.014, 0.205] 0.0250
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5. Patients with missing values and patients with a HADS Anxiety score of <8.0 at baseline were replaced using non-responder imputation (NRI). (RR): model only includes treatment as a factor. (RD): model only includes treatment as a factor.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-63: Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0 in Woche 24 (HADS Depression Population)

PBO	BARI 1- mg	BARI 2- mg	BARI 4- mg	BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
JAIN=MORBIDITY - HADS DEPRESSION RESPONSE												
8/29 (27.59)	9/25 (36.00)	21/49 (42.86)	15/25 (60.00)	1.281 [0.590, 2.782] 0.5310	1.298 [0.401, 4.200] 0.6635	0.011 [-0.246, 0.268] 0.9319	1.570 [0.812, 3.035] 0.1802	1.707 [0.624, 4.670] 0.2974	0.084 [-0.137, 0.304] 0.4563	1.974 [0.973, 4.006] 0.0597	3.207 [0.986, 10.431] 0.0528	0.243 [-0.001, 0.488] 0.0507
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI). HADS Depression Population includes patients from the ITT Population with a HADS score for depression ≥8.0 at baseline.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-64: Erreichen eines HADS Subscores für Depression < 8,0 in Woche 24 (ITT Population)

PBO	BARI 1- mg	BARI 2- mg	BARI 4- mg	BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a	RR [95% CI] p-value*a	OR [95% CI] p-value*a	RD [95% CI] p-value*a
JAIN=MORBIDITY - HADS DEPRESSION RESPONSE												
8/93 (8.60)	9/93 (9.68)	21/185 (11.35)	15/92 (16.30)	1.125 [0.454, 2.789] 0.7993	1.913 [0.606, 6.042] 0.2690	0.011 [-0.072, 0.094] 0.7991	1.320 [0.608, 2.865] 0.4832	2.230 [0.827, 6.011] 0.1129	0.027 [-0.046, 0.101] 0.4608	1.895 [0.845, 4.253] 0.1210	4.614 [1.570, 13.559] 0.0054	0.077 [-0.018, 0.172] 0.1105
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5. Patients with missing values and patients with a HADS Depression score of <8.0 at baseline were replaced using non-responder imputation (NRI). (RR): model only includes treatment as a factor. (RD): model only includes treatment as a factor.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-65: Veränderung der HADS Subscores für Angst und Depression ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
HADS Anxiety Total Score	Week 1	93 6.92 (4.18)	90 -0.674 (0.277)	92 6.03 (3.93)	91 -1.117 (0.276)	184 5.91 (4.10)	182 -1.191 (0.204)	91 6.35 (3.92)	91 -1.388 (0.276)
HADS Anxiety Total Score	Week 2		90 -0.911 (0.277)		91 -1.280 (0.275)		183 -1.452 (0.203)		91 -1.754 (0.276)
HADS Anxiety Total Score	Week 4		83 -0.810 (0.309)		91 -1.413 (0.301)		178 -1.312 (0.222)		91 -1.995 (0.302)
HADS Anxiety Total Score	Week 8		80 -0.973 (0.334)		86 -1.061 (0.325)		172 -1.525 (0.238)		89 -1.648 (0.324)
HADS Anxiety Total Score	Week 12		73 -0.867 (0.347)		80 -1.029 (0.336)		171 -1.554 (0.242)		86 -1.670 (0.331)
HADS Anxiety Total Score	Week 16		67 -0.522 (0.354)		75 -1.169 (0.342)		164 -1.694 (0.244)		83 -1.486 (0.334)
HADS Anxiety Total Score	Week 24		60 -1.148 (0.369)		69 -0.946 (0.353)		148 -1.342 (0.253)		73 -1.886 (0.348)
HADS Depression Total Score	Week 1	93 5.60 (4.52)	90 -0.421 (0.262)	92 4.89 (3.99)	91 -0.799 (0.260)	184 4.89 (4.03)	182 -1.323 (0.192)	91 4.95 (3.63)	91 -1.599 (0.261)
HADS Depression Total Score	Week 2		90 -0.492 (0.262)		91 -1.083 (0.260)		183 -1.127 (0.192)		91 -2.072 (0.261)
HADS Depression Total Score	Week 4		83 -0.549 (0.286)		91 -1.105 (0.279)		178 -1.019 (0.206)		91 -2.260 (0.280)
HADS Depression Total Score	Week 8		80 -0.442 (0.323)		86 -1.146 (0.315)		172 -1.089 (0.230)		89 -2.223 (0.313)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from		Change from		Change from		Change from	
		Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N
		Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
HADS Depression Total Score	Week 12	73	-0.591 (0.344)	80	-0.907 (0.334)	171	-0.889 (0.240)	86	-1.783 (0.329)
HADS Depression Total Score	Week 16	67	-0.395 (0.354)	75	-0.778 (0.341)	164	-1.133 (0.243)	83	-1.724 (0.334)
HADS Depression Total Score	Week 24	60	-0.566 (0.362)	69	-0.916 (0.347)	148	-0.935 (0.248)	73	-1.978 (0.342)
<p>HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA: Investigator's Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error.</p> <p>a: LS mean and SE based on MMRM model.</p> <p>The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p>									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-66: Veränderung der HADS Subscores für Angst und Depression ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
HADS Anxiety Total Score	Week 1	-0.443 [-1.18;0.29] 0.2363 -0.1683 [-0.46;0.12]	-0.517 [-1.16;0.12] 0.1122 -0.1908 [-0.44;0.06]	-0.714 [-1.45;0.02] 0.0566 -0.2712 [-0.56;0.02]
HADS Anxiety Total Score	Week 2	-0.369 [-1.10;0.36] 0.3234 -0.1403 [-0.43;0.15]	-0.541 [-1.18;0.10] 0.0962 -0.1995 [-0.45;0.05]	-0.843 [-1.58;-0.11] 0.0244 -0.3203 [-0.61;-0.03]
HADS Anxiety Total Score	Week 4	-0.603 [-1.42;0.21] 0.1472 -0.2122 [-0.51;0.09]	-0.502 [-1.22;0.21] 0.1674 -0.1723 [-0.43;0.09]	-1.185 [-2.00;-0.37] 0.0045 -0.4165 [-0.72;-0.12]
HADS Anxiety Total Score	Week 8	-0.088 [-0.98;0.80] 0.8464 -0.0292 [-0.33;0.28]	-0.552 [-1.33;0.22] 0.1622 -0.1794 [-0.45;0.09]	-0.675 [-1.56;0.21] 0.1341 -0.2235 [-0.53;0.08]
HADS Anxiety Total Score	Week 12	-0.163 [-1.09;0.76] 0.7291 -0.0545 [-0.37;0.26]	-0.687 [-1.49;0.11] 0.0928 -0.2214 [-0.50;0.05]	-0.803 [-1.72;0.11] 0.0850 -0.2658 [-0.58;0.05]
HADS Anxiety Total Score	Week 16	-0.647 [-1.59;0.30] 0.1786 -0.2206 [-0.55;0.11]	-1.172 [-1.99;-0.35] 0.0051 -0.3827 [-0.67;-0.10]	-0.964 [-1.89;-0.03] 0.0423 -0.3235 [-0.65;0.00]
	Week 24	0.202 [-0.78;1.18] 0.6859 0.0696 [-0.28;0.42]	-0.195 [-1.05;0.66] 0.6538 -0.0645 [-0.36;0.24]	-0.738 [-1.71;0.23] 0.1357 -0.2526 [-0.60;0.09]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
HADS Depression Total Score	Week 1	-0.378 [-1.07;0.31] 0.2835 -0.1521 [-0.44;0.14]	-0.902 [-1.50;-0.30] 0.0033 -0.3525 [-0.61;-0.10]	-1.178 [-1.87;-0.48] 0.0009 -0.4736 [-0.77;-0.18]
HADS Depression Total Score	Week 2	-0.591 [-1.28;0.10] 0.0937 -0.2380 [-0.53;0.05]	-0.635 [-1.24;-0.03] 0.0383 -0.2478 [-0.50;0.01]	-1.580 [-2.27;-0.89] 0.0000 -0.6354 [-0.93;-0.34]
HADS Depression Total Score	Week 4	-0.556 [-1.31;0.20] 0.1480 -0.2111 [-0.51;0.09]	-0.471 [-1.13;0.19] 0.1611 -0.1740 [-0.43;0.09]	-1.712 [-2.47;-0.96] 0.0000 -0.6485 [-0.95;-0.34]
HADS Depression Total Score	Week 8	-0.704 [-1.56;0.16] 0.1084 -0.2423 [-0.55;0.06]	-0.647 [-1.40;0.10] 0.0906 -0.2174 [-0.48;0.05]	-1.781 [-2.64;-0.92] 0.0001 -0.6088 [-0.92;-0.30]
HADS Depression Total Score	Week 12	-0.316 [-1.23;0.60] 0.4986 -0.1067 [-0.42;0.21]	-0.298 [-1.09;0.50] 0.4626 -0.0969 [-0.37;0.18]	-1.192 [-2.10;-0.28] 0.0104 -0.3974 [-0.71;-0.08]
	Week 16	-0.382 [-1.33;0.56] 0.4263 -0.1305 [-0.46;0.20]	-0.737 [-1.56;0.08] 0.0771 -0.2415 [-0.53;0.04]	-1.328 [-2.26;-0.40] 0.0053 -0.4461 [-0.77;-0.12]
HADS Depression Total Score	Week 24	-0.350 [-1.31;0.61] 0.4754 -0.1229 [-0.47;0.22]	-0.369 [-1.21;0.47] 0.3867 -0.1248 [-0.43;0.18]	-1.412 [-2.37;-0.46] 0.0039 -0.4918 [-0.84;-0.15]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
<p>CI: confidence interval; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures.</p> <p>The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p> <p>a: p-value based on MMRM model.</p> <p>Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Anhang 4-G-Tabelle 4-67: Zusammenfassende Statistik für EQ-5D VAS (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of EQ-5D VAS Score (observed)				
Baseline				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	58.37	56.91	59.60	57.31
SD	19.791	21.984	21.153	22.196
Median	60.00	60.00	65.00	60.00
Week 1				
N-obs	92	91	183	91
N-miss	1	2	2	1
Mean	62.89	69.33	70.54	74.12
SD	20.536	19.172	17.490	15.429
Median	67.00	73.00	74.00	75.00
Week 2				
N-obs	91	93	183	91
N-miss	2	0	2	1
Mean	63.89	70.63	70.90	76.00
SD	20.008	19.792	18.030	14.760
Median	68.00	71.00	74.00	78.00
Week 4				
N-obs	86	91	181	91
N-miss	7	2	4	1
Mean	63.88	71.71	70.69	76.25
SD	18.737	19.250	19.592	14.660
Median	68.50	75.00	73.00	76.00
Week 8				
N-obs	85	88	178	91
N-miss	8	5	7	1
Mean	65.15	71.05	70.10	75.70
SD	19.070	19.894	20.262	17.924
Median	69.00	75.00	73.00	80.00
Week 12				
N-obs	78	83	174	87
N-miss	15	10	11	5
Mean	67.77	70.95	70.11	72.87
SD	20.690	20.426	20.334	20.259

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of EQ-5D VAS Score (observed)				
Median	70.00	73.00	74.00	79.00
Week 16				
N-obs	69	78	169	83
N-miss	24	15	16	9
Mean	68.07	70.69	70.28	74.10
SD	18.192	20.967	20.346	19.380
Median	71.00	77.50	73.00	79.00
Week 24				
N-obs	61	71	151	76
N-miss	32	22	34	16
Mean	65.21	72.45	69.92	72.59
SD	19.715	21.993	20.276	19.101
Median	70.00	78.00	70.00	78.00
BARI = baricitinib; EQ-5D = European Quality of Life - 5 Dimensions; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; VAS = Visual Analog Scale.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-68: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des EQ-5D VAS Scores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of EQ-5D VAS Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	1 (1.1)
Week 1				
N-visit	92 (100.0)	92 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	92 (100.0) (98.9)	91 (98.9) (97.8)	183 (99.5) (98.9)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	1 (0.5) (0.5)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	0
Week 2				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	91 (100.0) (97.8)	93 (100.0) (100.0)	183 (100.0) (98.9)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	0	0	0	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
N-visit	87 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	86 (98.9) (92.5)	91 (100.0) (97.8)	181 (99.5) (97.8)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.1) (1.1)	0	1 (0.5) (0.5)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	6 (6.5)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	85 (100.0) (91.4)	88 (98.9) (94.6)	178 (99.4) (96.2)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.1) (1.1)	1 (0.6) (0.5)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	78 (98.7) (83.9)	83 (100.0) (89.2)	174 (100.0) (94.1)	87 (97.8) (94.6)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.3) (1.1)	0	0	2 (2.2) (2.2)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	69 (95.8) (74.2)	78 (97.5) (83.9)	169 (97.7) (91.4)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	3 (4.2) (3.2)	2 (2.5) (2.2)	4 (2.3) (2.2)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of EQ-5D VAS Score (observed) - Completeness of PRO Assessment				
N-obs (%1) (%2)	61 (100.0) (65.6)	71 (98.6) (76.3)	151 (98.1) (81.6)	76 (97.4) (82.6)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.4) (1.1)	3 (1.9) (1.6)	2 (2.6) (2.2)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
<p>BARI = baricitinib; EQ-5D = European Quality of Life-5Dimensions; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PRO = patient reported outcome; VAS = Visual Analog Scale. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).</p>				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-69: Veränderung des EQ-5D VAS Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		Baseline N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a	Baseline N Average (SD)	N LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
QUALITY OF LIFE									
EQ5D02-EQ VAS Score	Week 1	93 58.37 (19.79)	90 4.916 (1.706)	93 56.91 (21.98)	91 11.231 (1.700)	184 59.60 (21.15)	182 11.361 (1.247)	91 57.31 (22.20)	91 15.841 (1.703)
	Week 2		90 5.376 (1.728)		91 12.503 (1.721)		183 11.692 (1.260)		91 17.723 (1.724)
	Week 4		83 5.003 (1.846)		91 13.822 (1.798)		178 11.155 (1.321)		91 17.951 (1.801)
	Week 8		80 6.261 (1.993)		86 12.938 (1.944)		172 10.640 (1.415)		89 17.651 (1.927)
	Week 12		73 9.061 (2.099)		80 12.800 (2.035)		171 10.601 (1.451)		86 14.419 (1.995)
	Week 16		67 8.071 (2.184)		75 12.293 (2.098)		164 10.167 (1.482)		83 14.290 (2.037)
	Week 24		60 3.770 (2.354)		69 13.219 (2.242)		148 9.770 (1.587)		73 13.343 (2.202)
	<p>EQ-5D: European Quality of Life - 5 Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error; VAS: Visual Analog Scale.</p> <p>a: LS mean and SE based on MMRM model.</p> <p>The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p>								

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-70: Veränderung des EQ 5D VAS Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
QUALITY OF LIFE				
EQ5D02-EQ VAS Score	Week 1	6.315 [1.78;10.85] 0.0064 0.3897 [0.10;0.68]	6.445 [2.51;10.38] 0.0014 0.3878 [0.13;0.64]	10.925 [6.38;15.47] 0.0000 0.6737 [0.37;0.97]
EQ5D02-EQ VAS Score	Week 2	7.126 [2.53;11.72] 0.0025 0.4343 [0.14;0.73]	6.316 [2.33;10.30] 0.0020 0.3751 [0.12;0.63]	12.346 [7.74;16.95] 0.0000 0.7518 [0.45;1.05]
EQ5D02-EQ VAS Score	Week 4	8.819 [3.94;13.70] 0.0004 0.5190 [0.22;0.82]	6.152 [1.89;10.42] 0.0048 0.3541 [0.09;0.62]	12.948 [8.06;17.84] 0.0000 0.7613 [0.45;1.07]
EQ5D02-EQ VAS Score	Week 8	6.676 [1.37;11.98] 0.0138 0.3724 [0.07;0.68]	4.379 [-0.25;9.00] 0.0634 0.2390 [-0.03;0.51]	11.390 [6.10;16.68] 0.0000 0.6323 [0.32;0.94]
EQ5D02-EQ VAS Score	Week 12	3.739 [-1.86;9.33] 0.1897 0.2069 [-0.11;0.52]	1.540 [-3.31;6.39] 0.5330 0.0824 [-0.19;0.36]	5.359 [-0.18;10.90] 0.0579 0.2937 [-0.02;0.61]
EQ5D02-EQ VAS Score	Week 16	4.222 [-1.59;10.03] 0.1539 0.2342 [-0.10;0.56]	2.096 [-2.94;7.13] 0.4133 0.1123 [-0.17;0.40]	6.219 [0.49;11.95] 0.0333 0.3406 [0.02;0.66]
	Week 24	9.449 [3.19;15.71] 0.0032 0.5122 [0.16;0.86]	6.000 [0.56;11.44] 0.0306 0.3157 [0.01;0.62]	9.573 [3.37;15.78] 0.0026 0.5158 [0.17;0.86]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
QUALITY OF LIFE				
<p>CI: confidence interval; EQ-5D: European Quality of Life - 5 Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures; VAS: Visual Analog Scale.</p> <p>The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p> <p>a: p-value based on MMRM model.</p> <p>Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Anhang 4-G-Tabelle 4-71: Zusammenfassende Statistik für SF-36 PCS Summenscore und Einzelscores (ITT Population ohne Japan)

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN *a				
Summary of SF-36 Total PCS Score and individual item scores (observed)				
Baseline				
Physical Component Score				
N-obs	77	77	152	75
N-miss	1	0	1	1
Mean	44.34	44.64	45.26	44.55
SD	7.331	9.294	8.570	9.600
Median	44.94	46.02	46.27	45.78
Physical Functioning				
N-obs	77	77	152	75
N-miss	1	0	1	1
Mean	76.88	76.88	77.96	76.60
SD	19.211	24.293	23.916	24.037
Median	79.99	85.00	85.00	85.00
Role-Physical				
N-obs	77	77	152	75
N-miss	1	0	1	1
Mean	58.93	60.31	62.58	60.83
SD	24.615	31.312	26.798	32.530
Median	62.50	68.75	68.75	62.50
Bodily Pain				
N-obs	77	77	152	75
N-miss	1	0	1	1
Mean	47.06	45.19	51.46	50.33
SD	22.889	26.259	25.834	26.422
Median	42.00	42.00	51.00	51.00
General Health				
N-obs	77	77	152	75
N-miss	1	0	1	1
Mean	50.36	51.08	51.72	51.69
SD	19.985	21.120	21.428	20.584
Median	50.00	47.00	50.00	50.00
Week 4				
Physical Component Score				
N-obs	68	75	145	75
N-miss	10	2	8	1
Mean	47.99	49.30	50.11	50.41

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN *a				
Summary of SF-36 Total PCS Score and individual item scores (observed)				
SD	8.004	7.738	6.899	7.476
Median	48.59	51.01	51.51	52.06
Physical Functioning				
N-obs	68	75	145	75
N-miss	10	2	8	1
Mean	83.60	85.40	87.17	87.07
SD	17.382	18.991	16.737	17.322
Median	90.00	95.00	95.00	95.00
Role-Physical				
N-obs	68	75	145	75
N-miss	10	2	8	1
Mean	70.50	74.17	75.17	78.67
SD	22.231	27.230	24.506	23.455
Median	75.00	75.00	81.25	81.25
Bodily Pain				
N-obs	68	75	145	75
N-miss	10	2	8	1
Mean	60.94	64.97	70.52	73.15
SD	23.455	21.911	21.016	21.415
Median	62.00	72.00	74.00	74.00
General Health				
N-obs	68	75	145	75
N-miss	10	2	8	1
Mean	54.09	59.21	59.19	60.80
SD	22.675	23.162	21.093	18.021
Median	53.50	62.00	60.00	62.00
Week 8				
Physical Component Score				
N-obs	65	70	140	73
N-miss	13	7	13	3
Mean	47.71	49.06	50.51	51.20
SD	9.704	8.131	7.117	7.460
Median	49.09	49.18	51.57	52.43
Physical Functioning				
N-obs	65	70	140	73
N-miss	13	7	13	3
Mean	83.23	84.43	87.54	90.14
SD	20.414	20.634	18.266	13.641

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN *a				
Summary of SF-36 Total PCS Score and individual item scores (observed)				
Median	90.00	90.00	95.00	95.00
Role-Physical				
N-obs	65	70	140	73
N-miss	13	7	13	3
Mean	68.17	72.32	77.54	79.28
SD	26.899	27.983	23.276	20.088
Median	75.00	81.25	81.25	81.25
Bodily Pain				
N-obs	65	70	140	73
N-miss	13	7	13	3
Mean	59.00	64.04	70.86	70.56
SD	26.011	24.617	22.306	24.453
Median	62.00	72.00	72.00	74.00
General Health				
N-obs	65	70	140	73
N-miss	13	7	13	3
Mean	54.45	56.94	59.41	62.10
SD	22.652	23.743	21.955	22.311
Median	55.00	57.00	62.00	67.00
Week 12				
Physical Component Score				
N-obs	58	64	139	70
N-miss	20	13	14	6
Mean	48.90	49.54	50.92	51.45
SD	9.367	8.251	6.971	8.168
Median	50.83	51.75	51.65	53.04
Physical Functioning				
N-obs	58	64	139	70
N-miss	20	13	14	6
Mean	86.64	85.86	88.96	89.50
SD	16.527	17.807	17.430	17.071
Median	92.50	92.50	95.00	97.50
Role-Physical				
N-obs	58	64	139	70
N-miss	20	13	14	6
Mean	70.47	71.48	78.96	80.09
SD	28.384	26.723	21.613	21.395
Median	75.00	75.00	81.25	81.25

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN *a				
Summary of SF-36 Total PCS Score and individual item scores (observed)				
Bodily Pain				
N-obs	58	64	139	70
N-miss	20	13	14	6
Mean	64.86	68.89	69.00	72.40
SD	26.482	25.283	21.960	23.890
Median	72.00	73.00	72.00	74.00
General Health				
N-obs	58	64	139	70
N-miss	20	13	14	6
Mean	55.62	58.27	59.25	62.29
SD	25.898	24.657	22.285	21.784
Median	56.00	59.50	62.00	62.00
Week 16				
Physical Component Score				
N-obs	53	59	132	67
N-miss	25	18	21	9
Mean	49.33	49.58	49.96	50.89
SD	7.641	8.686	7.350	7.148
Median	50.35	52.26	50.60	51.37
Physical Functioning				
N-obs	53	59	132	67
N-miss	25	18	21	9
Mean	86.70	86.10	87.76	87.98
SD	15.441	18.501	17.770	20.763
Median	90.00	95.00	95.00	95.00
Role-Physical				
N-obs	53	59	132	67
N-miss	25	18	21	9
Mean	73.94	72.56	75.57	79.94
SD	22.493	27.855	23.468	21.747
Median	75.00	81.25	75.00	87.50
Bodily Pain				
N-obs	53	59	132	67
N-miss	25	18	21	9
Mean	65.11	67.54	68.70	72.16
SD	20.744	23.968	22.249	21.194
Median	62.00	74.00	72.00	74.00
General Health				
N-obs	53	59	132	67

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN *a				
Summary of SF-36 Total PCS Score and individual item scores (observed)				
N-miss	25	18	21	9
Mean	54.89	59.25	57.41	61.16
SD	25.891	24.747	23.017	22.467
Median	55.00	62.00	56.00	62.00
Week 24				
Physical Component Score				
N-obs	46	55	116	58
N-miss	32	22	37	18
Mean	49.17	50.03	51.18	51.75
SD	7.629	7.206	6.331	7.270
Median	50.38	51.65	52.81	53.58
Physical Functioning				
N-obs	46	55	116	58
N-miss	32	22	37	18
Mean	86.63	87.27	89.66	90.17
SD	19.381	18.329	15.614	16.962
Median	90.00	95.00	95.00	95.00
Role-Physical				
N-obs	46	55	116	58
N-miss	32	22	37	18
Mean	73.78	72.16	78.72	84.16
SD	23.072	28.152	21.174	18.107
Median	81.25	75.00	81.25	90.63
Bodily Pain				
N-obs	46	55	116	58
N-miss	32	22	37	18
Mean	63.96	68.25	70.94	72.24
SD	22.740	22.585	22.038	22.341
Median	62.00	72.00	72.00	73.00
General Health				
N-obs	46	55	116	58
N-miss	32	22	37	18
Mean	57.02	58.11	60.02	61.74
SD	21.131	24.467	22.363	22.215
Median	57.00	57.00	59.50	62.00
BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PCS = Physical Component Summary; SD = standard deviation; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey.				
*a Ohne Japan				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-72: Zusammenfassende Statistik für SF-36 MCS Summenscore und Einzelscores (ITT Population)

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of SF-36 Total MCS Score and individual item scores (observed)				
Baseline				
Mental Component Score				
N-obs	92	93	184	91
N-miss	1	0	1	1
Mean	44.12	44.19	45.37	45.58
SD	11.040	10.832	11.433	10.639
Median	45.18	44.63	47.43	48.60
Vitality				
N-obs	92	93	184	91
N-miss	1	0	1	1
Mean	48.91	50.20	50.99	49.93
SD	19.821	21.383	20.951	22.793
Median	50.00	50.00	50.00	56.25
Social Functioning				
N-obs	92	93	184	91
N-miss	1	0	1	1
Mean	63.32	67.47	68.55	68.82
SD	26.842	29.032	28.748	28.221
Median	62.50	75.00	75.00	75.00
Role-Emotional				
N-obs	92	93	184	91
N-miss	1	0	1	1
Mean	76.81	75.09	77.36	78.21
SD	23.758	27.073	26.491	24.557
Median	83.33	83.33	87.50	83.33
Mental Health				
N-obs	92	93	184	91
N-miss	1	0	1	1
Mean	62.12	62.20	65.90	65.00
SD	20.982	19.993	21.485	20.248
Median	65.00	65.00	70.00	65.00
Week 4				
Mental Component Score				
N-obs	83	91	177	91
N-miss	10	2	8	1
Mean	46.10	48.38	48.79	50.57
SD	10.327	10.201	10.467	7.380
Median	47.29	51.03	51.79	52.07

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of SF-36 Total MCS Score and individual item scores (observed)				
Vitality				
N-obs	83	91	177	91
N-miss	10	2	8	1
Mean	55.12	60.16	59.68	62.64
SD	20.824	20.213	22.583	17.554
Median	56.25	62.50	62.50	62.50
Social Functioning				
N-obs	83	91	177	91
N-miss	10	2	8	1
Mean	72.29	79.67	83.47	86.40
SD	23.993	23.764	22.429	18.319
Median	75.00	87.50	100.00	87.50
Role-Emotional				
N-obs	83	91	177	91
N-miss	10	2	8	1
Mean	80.92	83.61	85.17	89.65
SD	21.485	23.089	21.545	16.728
Median	83.33	100.00	100.00	100.00
Mental Health				
N-obs	83	91	177	91
N-miss	10	2	8	1
Mean	67.11	71.21	72.12	73.96
SD	19.648	19.498	20.363	16.508
Median	65.00	75.00	75.00	75.00
Week 8				
Mental Component Score				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	46.04	47.46	48.85	49.79
SD	11.234	11.215	10.735	8.965
Median	45.80	50.04	51.76	51.75
Vitality				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	55.70	60.97	60.76	63.69
SD	20.214	19.670	23.014	21.648
Median	56.25	62.50	62.50	62.50
Social Functioning				

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of SF-36 Total MCS Score and individual item scores (observed)				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	72.66	77.62	82.70	85.67
SD	25.709	25.301	21.260	19.814
Median	75.00	87.50	87.50	100.00
Role-Emotional				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	79.90	81.01	85.51	86.42
SD	23.145	25.555	22.434	20.350
Median	83.33	100.00	100.00	100.00
Mental Health				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	67.06	69.59	72.53	73.48
SD	21.074	21.478	21.030	18.253
Median	67.50	75.00	75.00	80.00
Week 12				
Mental Component Score				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	47.46	47.67	48.41	49.25
SD	11.329	11.956	11.414	9.699
Median	51.35	51.32	52.14	52.55
Vitality				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	59.25	59.84	60.96	61.19
SD	21.653	22.165	21.744	21.029
Median	62.50	62.50	62.50	62.50
Social Functioning				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	76.54	76.88	82.89	85.32
SD	26.016	25.556	23.829	19.193
Median	87.50	87.50	100.00	93.75
Role-Emotional				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of SF-36 Total MCS Score and individual item scores (observed)				
Mean	83.11	82.50	84.26	86.05
SD	22.351	26.998	23.422	19.489
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Mental Health				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	69.73	70.69	72.16	73.20
SD	21.745	22.442	22.169	20.072
Median	75.00	75.00	80.00	80.00
Week 16				
Mental Component Score				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	47.40	47.41	48.52	50.03
SD	10.998	11.351	11.213	10.256
Median	49.44	51.27	51.29	52.80
Vitality				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	57.18	58.75	60.25	63.78
SD	21.244	19.844	22.539	21.930
Median	56.25	56.25	62.50	62.50
Social Functioning				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	78.73	77.33	82.70	85.39
SD	21.098	25.887	23.757	21.190
Median	75.00	87.50	100.00	100.00
Role-Emotional				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	84.08	82.11	83.94	86.35
SD	21.158	23.638	22.527	22.601
Median	100.00	100.00	100.00	100.00
Mental Health				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	68.96	70.40	72.20	74.34
SD	20.845	21.066	21.308	19.487

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

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of SF-36 Total MCS Score and individual item scores (observed)				
Median	75.00	75.00	75.00	75.00
Week 24				
Mental Component Score				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	47.27	46.90	48.62	49.04
SD	9.733	12.363	10.341	9.771
Median	48.98	51.31	51.43	51.29
Vitality				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	55.83	59.96	59.88	60.10
SD	18.514	21.095	21.955	21.160
Median	53.13	56.25	62.50	56.25
Social Functioning				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	78.33	79.35	85.64	84.76
SD	22.059	26.415	20.690	19.348
Median	87.50	87.50	100.00	100.00
Role-Emotional				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	85.97	79.35	84.91	85.62
SD	18.570	27.365	21.959	19.208
Median	100.00	100.00	100.00	91.67
Mental Health				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	67.08	69.71	71.82	73.70
SD	19.729	23.039	20.883	18.578
Median	70.00	75.00	77.50	80.00
BARI = baricitinib; MCS = Mental Component Summary; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-73: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SF-36 PCS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population ohne Japan, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=78)	BARI 1-mg (N=77)	BARI 2-mg (N=153)	BARI 4-mg (N=76)
JAIN				
Summary of SF-36 Total PCS Score (observed) – Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	77 (98.7)	77 (100.0)	152 (99.3)	75 (98.7)
N-miss (%2)	1 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (1.3)
Week 4				
N-visit	72 (100.0)	75 (100.0)	150 (100.0)	76 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	68 (94.4) (87.2)	75 (100.0) (97.4)	145 (96.7) (94.8)	75 (98.7) (98.7)
N-miss (%1) (%2)	4 (5.6) (5.1)	0	5 (3.3) (3.3)	1 (1.3) (1.3)
N-miss (%2)	6 (7.7)	2 (2.6)	3 (2.0)	0
Week 8				
N-visit	70 (100.0)	73 (100.0)	147 (100.0)	76 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	65 (92.9) (83.3)	70 (95.9) (90.9)	140 (95.2) (91.5)	73 (96.1) (96.1)
N-miss (%1) (%2)	5 (7.1) (6.4)	3 (4.1) (3.9)	7 (4.8) (4.6)	3 (3.9) (3.9)
N-miss (%2)	8 (10.3)	4 (5.2)	6 (3.9)	0
Week 12				
N-visit	64 (100.0)	67 (100.0)	142 (100.0)	73 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	58 (90.6) (74.4)	64 (95.5) (83.1)	139 (97.9) (90.8)	70 (95.9) (92.1)
N-miss (%1) (%2)	6 (9.4) (7.7)	3 (4.5) (3.9)	3 (2.1) (2.0)	3 (4.1) (3.9)
N-miss (%2)	14 (17.9)	10 (13.0)	11 (7.2)	3 (3.9)
Week 16				
N-visit	57 (100.0)	64 (100.0)	141 (100.0)	69 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	53 (93.0) (67.9)	59 (92.2) (76.6)	132 (93.6) (86.3)	67 (97.1) (88.2)
N-miss (%1) (%2)	4 (7.0) (5.1)	5 (7.8) (6.5)	9 (6.4) (5.9)	2 (2.9) (2.6)
N-miss (%2)	21 (26.9)	13 (16.9)	12 (7.8)	7 (9.2)
Week 24				
N-visit	47 (100.0)	58 (100.0)	122 (100.0)	63 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	46 (97.9) (59.0)	55 (94.8) (71.4)	116 (95.1) (75.8)	58 (92.1) (76.3)
N-miss (%1) (%2)	1 (2.1) (1.3)	3 (5.2) (3.9)	6 (4.9) (3.9)	5 (7.9) (6.6)
N-miss (%2)	31 (39.7)	19 (24.7)	31 (20.3)	13 (17.1)
<p>BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PCS = Physical Component Summary; PRO = patient reported outcome; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).</p>				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-74: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des SF-36 MCS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of SF-36 Total MCS Score (observed) – Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	92 (98.9)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss (%2)	1 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (1.1)
Week 4				
N-visit	87 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	83 (95.4) (89.2)	91 (100.0) (97.8)	177 (97.3) (95.7)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	4 (4.6) (4.3)	0	5 (2.7) (2.7)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	6 (6.5)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	86 (96.6) (92.5)	172 (96.1) (93.0)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	3 (3.4) (3.2)	7 (3.9) (3.8)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	73 (92.4) (78.5)	80 (96.4) (86.0)	171 (98.3) (92.4)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	6 (7.6) (6.5)	3 (3.6) (3.2)	3 (1.7) (1.6)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	67 (93.1) (72.0)	75 (93.8) (80.6)	164 (94.8) (88.6)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	5 (6.9) (5.4)	5 (6.3) (5.4)	9 (5.2) (4.9)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	60 (98.4) (64.5)	69 (95.8) (74.2)	148 (96.1) (80.0)	73 (93.6) (79.3)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.6) (1.1)	3 (4.2) (3.2)	6 (3.9) (3.2)	5 (6.4) (5.4)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
<p>BARI = baricitinib; MCS = Mental Component Summary; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PRO = patient reported outcome; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).</p>				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-75: Verbesserung des SF-36 PCS (≥ 3,8) in Woche 24 (ITT Population ohne Japan)

Study												
Endpoint												
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN												
JAIN=Health-Related Quality of Life – Generic Health-Related Quality of Life (PCS) ITT Population (excluding Japanese subjects)												
26/78 (33.33)	32/77 (41.56)	64/153 (41.83)	27/76 (35.53)	1.218 [0.820, 1.807] 0.3285	1.453 [0.728, 2.900] 0.2887	0.076 [-0.069, 0.222] 0.3030	1.215 [0.854, 1.730] 0.2788	1.550 [0.852, 2.822] 0.1516	0.083 [-0.044, 0.210] 0.1986	1.034 [0.682, 1.569] 0.8746	1.108 [0.550, 2.235] 0.7734	0.014 [-0.122, 0.151] 0.8356
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; PCS: Physical Component Summary; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI). (RR): factor region was removed from the statistical model.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-76: Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 (ITT Population)

Study												
Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)	Patients with events n/N (%)									
JAIN												
JAIN=Health-Related Quality of Life – Generic Health-Related Quality of Life (MCS) ITT Population												
22/93 (23.66)	21/93 (22.58)	48/185 (25.95)	30/92 (32.61)	0.866 [0.528, 1.419] 0.5681	0.930 [0.452, 1.912] 0.8431	-0.011 [-0.132, 0.110] 0.8619	1.056 [0.700, 1.593] 0.7947	1.224 [0.660, 2.271] 0.5219	0.023 [-0.084, 0.130] 0.6749	1.385 [0.899, 2.133] 0.1399	1.865 [0.931, 3.734] 0.0787	0.090 [-0.039, 0.219] 0.1737
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; n: number of patients with event; MCS: Mental Component Summary; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI). (RD): model only includes treatment as a factor.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-77: Veränderung des SF-36 PCS Summenscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population ohne Japan)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		N	LS mean ^a	N	LS mean ^a	N	LS mean ^a	N	LS mean ^a
		Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Physical Component Score	Week 4	77 44.34 (7.33)	68 3.362 (0.774)	77 44.64 (9.29)	75 4.765 (0.749)	150 45.30 (8.61)	145 5.073 (0.563)	74 44.44 (9.62)	75 5.786 (0.749)
Physical Component Score	Week 8		65 2.884 (0.863)		70 4.618 (0.839)		140 5.079 (0.620)		73 6.429 (0.829)
Physical Component Score	Week 12		58 3.499 (0.898)		64 4.730 (0.868)		139 5.521 (0.629)		70 6.408 (0.849)
Physical Component Score	Week 16		53 3.473 (0.912)		59 4.494 (0.879)		132 4.696 (0.629)		67 5.493 (0.849)
Physical Component Score	Week 24		46 2.967 (0.867)		55 4.838 (0.822)		116 5.273 (0.599)		58 6.124 (0.809)
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-78: Veränderung des SF-36 PCS Summenscores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Physical Component Score	Week 4	1.403 [-0.60;3.40] 0.1687 0.2181 [-0.11;0.55]	1.711 [-0.04;3.47] 0.0558 0.2573 [-0.03;0.55]	2.424 [0.42;4.42] 0.0177 0.3767 [0.05;0.71]
Physical Component Score	Week 8	1.734 [-0.53;4.00] 0.1329 0.2481 [-0.09;0.59]	2.195 [0.22;4.17] 0.0297 0.3042 [0.01;0.60]	3.545 [1.30;5.79] 0.0021 0.5049 [0.17;0.84]
Physical Component Score	Week 12	1.231 [-1.13;3.59] 0.3055 0.1786 [-0.18;0.53]	2.022 [-0.03;4.07] 0.0531 0.2788 [-0.03;0.59]	2.910 [0.58;5.24] 0.0146 0.4166 [0.06;0.77]
Physical Component Score	Week 16	1.022 [-1.38;3.42] 0.4029 0.1525 [-0.22;0.52]	1.223 [-0.85;3.30] 0.2473 0.1732 [-0.15;0.49]	2.021 [-0.34;4.38] 0.0925 0.2965 [-0.07;0.66]
Physical Component Score	Week 24	1.872 [-0.38;4.13] 0.1036 0.3120 [-0.08;0.71]	2.306 [0.34;4.27] 0.0218 0.3662 [0.02;0.71]	3.157 [0.92;5.39] 0.0058 0.5227 [0.13;0.92]
CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-79: Veränderung der SF-36 PCS Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population ohne Japan)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Physical Functioning	Week 4	77 76.88 (19.21)	68 5.146 (1.701)	77 76.88 (24.29)	75 7.677 (1.648)	150 78.27 (23.75)	145 8.739 (1.240)	74 76.35 (24.10)	75 9.279 (1.648)
Physical Functioning	Week 8		65 5.052 (1.854)		70 7.057 (1.804)		140 8.568 (1.337)		73 11.965 (1.784)
Physical Functioning	Week 12		58 7.509 (1.851)		64 8.180 (1.793)		139 10.123 (1.309)		70 11.007 (1.758)
Physical Functioning	Week 16		53 6.986 (2.028)		59 7.117 (1.955)		132 9.242 (1.401)		67 9.161 (1.892)
Physical Functioning	Week 24		46 6.904 (2.029)		55 8.690 (1.921)		116 9.803 (1.392)		58 11.336 (1.889)
Role-Physical	Week 4	77 58.93 (24.62)	68 10.565 (2.637)	77 60.31 (31.31)	75 14.040 (2.546)	150 62.96 (26.77)	145 13.497 (1.906)	74 60.30 (32.43)	75 18.013 (2.547)
Role-Physical	Week 8		65 7.904 (2.690)		70 12.107 (2.614)		140 14.514 (1.939)		73 18.062 (2.584)
Role-Physical	Week 12		58 8.051 (2.759)		64 9.828 (2.669)		139 16.136 (1.940)		70 18.330 (2.608)
	Week 16		53 9.734 (2.868)		59 10.301 (2.763)		132 12.946 (1.979)		67 17.405 (2.666)
Role-Physical	Week 24		46 9.332 (2.829)		55 9.700 (2.680)		116 14.877 (1.950)		58 21.350 (2.637)
Bodily Pain	Week 4	77 47.06 (22.89)	68 12.491 (2.478)	77 45.19 (26.26)	75 17.989 (2.405)	150 51.38 (25.93)	145 20.306 (1.795)	74 49.88 (26.31)	75 23.719 (2.391)
Bodily Pain	Week 8		65 10.332 (2.802)		70 17.191 (2.733)		140 19.904 (2.003)		73 20.648 (2.682)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
Bodily Pain	Week 12		58 14.124 (2.979)		64 19.979 (2.883)		139 18.237 (2.061)		70 21.372 (2.794)
Bodily Pain	Week 16		53 12.628 (2.907)		59 18.118 (2.802)		132 17.988 (1.983)		67 20.579 (2.683)
Bodily Pain	Week 24		46 10.244 (3.118)		55 17.745 (2.948)		116 18.683 (2.115)		58 19.074 (2.883)
General Health	Week 4	77 50.36 (19.99)	68 3.707 (1.881)	77 51.08 (21.12)	75 8.668 (1.822)	150 52.08 (21.34)	145 7.350 (1.375)	74 51.62 (20.72)	75 9.324 (1.822)
General Health	Week 8		65 3.858 (2.115)		70 5.792 (2.054)		140 6.801 (1.524)		73 10.760 (2.033)
General Health	Week 12		58 3.505 (2.212)		64 6.654 (2.138)		139 6.818 (1.553)		70 10.583 (2.092)
	Week 16		53 0.807 (2.288)		59 6.284 (2.204)		132 4.949 (1.586)		67 8.575 (2.140)
General Health	Week 24		46 2.335 (2.198)		55 4.991 (2.092)		116 6.673 (1.526)		58 8.330 (2.060)

IGA: Investigator's Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error.

a: LS mean and SE based on MMRM model.

The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-80: Veränderung der SF-36 PCS Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Physical Functioning	Week 4	2.531 [-1.86;6.92] 0.2580 0.1788 [-0.15;0.51]	3.593 [-0.26;7.44] 0.0672 0.2453 [-0.04;0.53]	4.133 [-0.26;8.53] 0.0651 0.2919 [-0.04;0.62]
Physical Functioning	Week 8	2.005 [-2.84;6.85] 0.4166 0.1335 [-0.20;0.47]	3.516 [-0.72;7.75] 0.1031 0.2262 [-0.07;0.52]	6.913 [2.09;11.73] 0.0051 0.4576 [0.12;0.80]
Physical Functioning	Week 12	0.672 [-4.16;5.51] 0.7849 0.0472 [-0.31;0.40]	2.614 [-1.58;6.81] 0.2213 0.1737 [-0.13;0.48]	3.498 [-1.28;8.28] 0.1508 0.2424 [-0.11;0.59]
Physical Functioning	Week 16	0.130 [-5.20;5.46] 0.9617 0.0087 [-0.36;0.38]	2.256 [-2.36;6.87] 0.3367 0.1434 [-0.18;0.46]	2.175 [-3.06;7.41] 0.4147 0.1433 [-0.22;0.50]
Physical Functioning	Week 24	1.786 [-3.51;7.08] 0.5073 0.1273 [-0.26;0.52]	2.899 [-1.71;7.51] 0.2169 0.1977 [-0.14;0.54]	4.432 [-0.81;9.67] 0.0971 0.3140 [-0.08;0.70]
Role-Physical	Week 4	3.475 [-3.38;10.33] 0.3195 0.1586 [-0.17;0.49]	2.932 [-3.08;8.95] 0.3384 0.1299 [-0.16;0.42]	7.448 [0.59;14.30] 0.0333 0.3400 [0.01;0.67]
	Week 8	4.202 [-2.83;11.24] 0.2410 0.1929 [-0.15;0.53]	6.609 [0.46;12.76] 0.0353 0.2931 [-0.00;0.59]	10.157 [3.16;17.15] 0.0046 0.4639 [0.13;0.80]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
Role-Physical	Week 12	1.777 [-5.45;9.01] 0.6292 0.0838 [-0.27;0.44]	8.085 [1.81;14.36] 0.0117 0.3619 [0.05;0.67]	10.279 [3.14;17.42] 0.0049 0.4791 [0.13;0.83]
Role-Physical	Week 16	0.567 [-6.97;8.10] 0.8825 0.0269 [-0.34;0.40]	3.212 [-3.31;9.73] 0.3332 0.1445 [-0.17;0.46]	7.671 [0.28;15.06] 0.0420 0.3582 [-0.00;0.72]
Role-Physical	Week 24	0.368 [-7.00;7.73] 0.9217 0.0188 [-0.37;0.41]	5.545 [-0.88;11.97] 0.0904 0.2704 [-0.07;0.61]	12.018 [4.72;19.31] 0.0013 0.6103 [0.21;1.01]
Bodily Pain	Week 4	5.498 [-0.92;11.92] 0.0931 0.2664 [-0.06;0.60]	7.815 [2.18;13.45] 0.0067 0.3679 [0.08;0.66]	11.228 [4.81;17.65] 0.0007 0.5457 [0.21;0.88]
Bodily Pain	Week 8	6.860 [-0.52;14.23] 0.0682 0.3018 [-0.04;0.64]	9.572 [3.13;16.02] 0.0037 0.4098 [0.11;0.71]	10.316 [2.99;17.64] 0.0059 0.4532 [0.11;0.79]
	Week 12	5.855 [-2.01;13.72] 0.1439 0.2558 [-0.10;0.61]	4.113 [-2.71;10.93] 0.2365 0.1725 [-0.13;0.48]	7.248 [-0.50;15.00] 0.0666 0.3142 [-0.04;0.66]
Bodily Pain	Week 16	5.490 [-2.17;13.16] 0.1597 0.2571 [-0.12;0.63]	5.360 [-1.26;11.98] 0.1123 0.2400 [-0.08;0.56]	7.951 [0.45;15.45] 0.0378 0.3679 [0.00;0.73]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
Bodily Pain	Week 24	7.501 [-0.68;15.68] 0.0720 0.3482 [-0.05;0.74]	8.439 [1.31;15.57] 0.0206 0.3779 [0.03;0.72]	8.830 [0.74;16.92] 0.0326 0.4088 [0.02;0.80]
General Health	Week 4	4.962 [0.12;9.80] 0.0445 0.3170 [-0.01;0.65]	3.644 [-0.60;7.89] 0.0921 0.2245 [-0.06;0.51]	5.617 [0.78;10.46] 0.0231 0.3588 [0.03;0.69]
General Health	Week 8	1.934 [-3.59;7.46] 0.4919 0.1129 [-0.22;0.45]	2.943 [-1.89;7.77] 0.2314 0.1660 [-0.13;0.46]	6.902 [1.41;12.40] 0.0140 0.4008 [0.06;0.74]
General Health	Week 12	3.149 [-2.65;8.94] 0.2859 0.1854 [-0.17;0.54]	3.313 [-1.72;8.34] 0.1962 0.1852 [-0.12;0.49]	7.079 [1.35;12.81] 0.0156 0.4113 [0.06;0.76]
	Week 16	5.477 [-0.53;11.48] 0.0737 0.3260 [-0.05;0.70]	4.142 [-1.06;9.34] 0.1183 0.2328 [-0.09;0.55]	7.768 [1.86;13.68] 0.0102 0.4532 [0.09;0.82]
General Health	Week 24	2.656 [-3.07;8.38] 0.3618 0.1742 [-0.22;0.57]	4.338 [-0.65;9.32] 0.0880 0.2708 [-0.07;0.61]	5.995 [0.32;11.67] 0.0383 0.3906 [0.00;0.78]
CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-81: Veränderung des SF-36 MCS Summenscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		N	LS mean ^a	N	LS mean ^a	N	LS mean ^a	N	LS mean ^a
		Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Mental Component Score	Week 4	92 44.12 (11.04)	83 1.276 (0.820)	93 44.19 (10.83)	91 3.522 (0.794)	182 45.56 (11.35)	177 3.101 (0.591)	90 45.44 (10.62)	91 4.792 (0.793)
Mental Component Score	Week 8		80 1.611 (0.936)		86 2.323 (0.908)		172 3.052 (0.665)		89 3.959 (0.899)
Mental Component Score	Week 12		73 2.279 (1.052)		80 2.016 (1.015)		171 2.672 (0.727)		86 3.248 (0.995)
Mental Component Score	Week 16		67 1.701 (1.076)		75 1.502 (1.032)		164 2.639 (0.733)		83 4.181 (1.003)
Mental Component Score	Week 24		60 2.153 (1.076)		69 1.107 (1.025)		148 2.976 (0.731)		73 3.248 (1.007)
IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-82: Veränderung des SF-36 MCS Summenscores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Mental Component Score	Week 4	2.246 [0.11;4.38] 0.0394 0.2984 [-0.00;0.60]	1.825 [-0.05;3.70] 0.0561 0.2359 [-0.03;0.50]	3.517 [1.38;5.66] 0.0013 0.4675 [0.17;0.77]
Mental Component Score	Week 8	0.712 [-1.76;3.18] 0.5717 0.0848 [-0.22;0.39]	1.440 [-0.72;3.60] 0.1907 0.1672 [-0.10;0.43]	2.347 [-0.12;4.81] 0.0617 0.2784 [-0.03;0.58]
Mental Component Score	Week 12	-0.263 [-3.06;2.53] 0.8536 -0.0291 [-0.35;0.29]	0.393 [-2.04;2.82] 0.7504 0.0420 [-0.23;0.32]	0.969 [-1.80;3.74] 0.4918 0.1063 [-0.21;0.42]
Mental Component Score	Week 16	-0.199 [-3.06;2.66] 0.8909 -0.0225 [-0.35;0.31]	0.938 [-1.54;3.42] 0.4570 0.1017 [-0.18;0.39]	2.480 [-0.34;5.30] 0.0843 0.2757 [-0.05;0.60]
Mental Component Score	Week 24	-1.046 [-3.89;1.80] 0.4702 -0.1241 [-0.47;0.22]	0.823 [-1.65;3.30] 0.5135 0.0942 [-0.21;0.39]	1.095 [-1.73;3.92] 0.4459 0.1291 [-0.21;0.47]
CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-83: Veränderung der SF-36 MCS Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
Vitality	Week 4	92 48.91 (19.82)	83 4.815 (1.924)	93 50.20 (21.38)	91 9.069 (1.859)	182 51.30 (20.84)	177 8.042 (1.377)	90 49.65 (22.76)	91 11.745 (1.859)
Vitality	Week 8		80 5.847 (2.066)		86 9.132 (2.003)		172 8.864 (1.468)		89 12.663 (1.985)
Vitality	Week 12		73 8.086 (2.123)		80 7.117 (2.050)		171 9.203 (1.474)		86 10.251 (2.010)
Vitality	Week 16		67 5.922 (2.156)		75 5.643 (2.071)		164 8.370 (1.480)		83 12.681 (2.017)
Vitality	Week 24		60 4.496 (2.163)		69 6.980 (2.063)		148 7.909 (1.478)		73 9.224 (2.030)
Social Functioning	Week 4	92 63.32 (26.84)	83 6.234 (2.170)	93 67.47 (29.03)	91 11.922 (2.092)	182 68.82 (28.60)	177 14.940 (1.551)	90 68.47 (28.18)	91 17.898 (2.093)
Social Functioning	Week 8		80 6.790 (2.303)		86 9.926 (2.230)		172 13.548 (1.635)		89 16.784 (2.209)
Social Functioning	Week 12		73 8.710 (2.525)		80 7.861 (2.433)		171 13.782 (1.744)		86 15.576 (2.383)
	Week 16		67 9.079 (2.600)		75 8.038 (2.487)		164 13.406 (1.764)		83 15.661 (2.414)
Social Functioning	Week 24		60 9.101 (2.558)		69 10.071 (2.432)		148 15.349 (1.736)		73 14.142 (2.391)
Role-Emotional	Week 4	92 76.81 (23.76)	83 3.412 (1.933)	93 75.09 (27.07)	91 7.372 (1.871)	182 77.88 (26.14)	177 7.529 (1.385)	90 77.96 (24.58)	91 11.716 (1.869)
Role-Emotional	Week 8		80 3.243 (2.139)		86 4.265 (2.076)		172 7.630 (1.517)		89 8.578 (2.054)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
Role-Emotional	Week 12		73 5.027 (2.314)		80 4.610 (2.233)		171 6.518 (1.593)		86 7.815 (2.182)
Role-Emotional	Week 16		67 4.499 (2.315)		75 3.492 (2.219)		164 5.904 (1.573)		83 8.419 (2.152)
Role-Emotional	Week 24		60 7.524 (2.342)		69 0.996 (2.229)		148 7.015 (1.585)		73 7.789 (2.187)
Mental Health	Week 4	92 62.12 (20.98)	83 3.487 (1.610)	93 62.20 (19.99)	91 7.724 (1.559)	182 66.15 (21.46)	177 5.911 (1.156)	90 64.72 (20.19)	91 8.485 (1.554)
Mental Health	Week 8		80 3.918 (1.812)		86 5.697 (1.758)		172 6.145 (1.287)		89 7.696 (1.738)
Mental Health	Week 12		73 5.048 (2.056)		80 6.121 (1.984)		171 5.921 (1.419)		86 7.129 (1.941)
	Week 16		67 3.840 (2.020)		75 5.024 (1.937)		164 5.858 (1.376)		83 8.361 (1.881)
Mental Health	Week 24		60 2.864 (2.139)		69 4.464 (2.034)		148 5.892 (1.450)		73 7.838 (1.997)

IGA: Investigator's Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error.

a: LS mean and SE based on MMRM model.

The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.

Anhang 4-G-Tabelle 4-84: Veränderung der SF-36 MCS Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
Vitality	Week 4	4.254 [-0.79;9.30] 0.0983 0.2412 [-0.06;0.54]	3.227 [-1.19;7.65] 0.1520 0.1786 [-0.08;0.44]	6.929 [1.88;11.97] 0.0072 0.3929 [0.09;0.69]
Vitality	Week 8	3.285 [-2.18;8.75] 0.2384 0.1772 [-0.13;0.48]	3.017 [-1.76;7.79] 0.2147 0.1587 [-0.11;0.42]	6.816 [1.38;12.25] 0.0141 0.3662 [0.06;0.67]
Vitality	Week 12	-0.969 [-6.59;4.66] 0.7351 -0.0531 [-0.37;0.26]	1.116 [-3.76;6.00] 0.6532 0.0589 [-0.22;0.33]	2.164 [-3.40;7.72] 0.4446 0.1175 [-0.19;0.43]
Vitality	Week 16	-0.279 [-5.99;5.43] 0.9234 -0.0157 [-0.35;0.31]	2.448 [-2.50;7.39] 0.3313 0.1317 [-0.15;0.42]	6.759 [1.14;12.38] 0.0186 0.3743 [0.05;0.70]
Vitality	Week 24	2.485 [-3.23;8.20] 0.3930 0.1465 [-0.20;0.49]	3.413 [-1.55;8.38] 0.1772 0.1935 [-0.11;0.49]	4.728 [-0.93;10.39] 0.1011 0.2768 [-0.07;0.62]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
Social Functioning	Week 4	5.688 [-0.00;11.38] 0.0501 0.2863 [-0.01;0.59]	8.706 [3.71;13.70] 0.0007 0.4276 [0.16;0.69]	11.663 [5.97;17.36] 0.0001 0.5870 [0.28;0.89]
	Week 8	3.135 [-2.95;9.22] 0.3121 0.1519 [-0.15;0.46]	6.758 [1.43;12.08] 0.0130 0.3191 [0.05;0.59]	9.994 [3.93;16.06] 0.0013 0.4822 [0.18;0.79]
Social Functioning	Week 12	-0.849 [-7.56;5.86] 0.8037 -0.0392 [-0.36;0.28]	5.072 [-0.75;10.90] 0.0878 0.2260 [-0.05;0.50]	6.866 [0.23;13.50] 0.0426 0.3141 [0.00;0.63]
Social Functioning	Week 16	-1.042 [-7.94;5.86] 0.7668 -0.0486 [-0.38;0.28]	4.327 [-1.66;10.31] 0.1559 0.1948 [-0.09;0.48]	6.582 [-0.22;13.38] 0.0577 0.3036 [-0.02;0.63]
Social Functioning	Week 24	0.970 [-5.79;7.73] 0.7782 0.0484 [-0.30;0.39]	6.248 [0.36;12.14] 0.0376 0.3010 [-0.00;0.60]	5.041 [-1.67;11.75] 0.1404 0.2501 [-0.09;0.59]
Role-Emotional	Week 4	3.961 [-1.11;9.04] 0.1258 0.2233 [-0.08;0.52]	4.117 [-0.32;8.56] 0.0692 0.2266 [-0.03;0.49]	8.304 [3.23;13.38] 0.0014 0.4686 [0.17;0.77]
Role-Emotional	Week 8	1.021 [-4.65;6.69] 0.7237 0.0532 [-0.25;0.36]	4.386 [-0.56;9.33] 0.0821 0.2232 [-0.04;0.49]	5.335 [-0.31;10.98] 0.0638 0.2770 [-0.03;0.58]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
	Week 12	-0.417 [-6.58;5.74] 0.8941 -0.0210 [-0.34;0.30]	1.490 [-3.85;6.83] 0.5834 0.0726 [-0.20;0.35]	2.788 [-3.29;8.87] 0.3681 0.1392 [-0.17;0.45]
Role-Emotional	Week 16	-1.008 [-7.15;5.14] 0.7474 -0.0528 [-0.38;0.28]	1.404 [-3.92;6.72] 0.6042 0.0709 [-0.21;0.36]	3.919 [-2.13;9.97] 0.2033 0.2029 [-0.12;0.53]
Role-Emotional	Week 24	-6.528 [-12.73;-0.33] 0.0391 -0.3559 [-0.70;-0.01]	-0.508 [-5.89;4.88] 0.8528 -0.0268 [-0.33;0.27]	0.265 [-5.87;6.40] 0.9323 0.0144 [-0.33;0.36]
Mental Health	Week 4	4.237 [0.04;8.43] 0.0477 0.2868 [-0.01;0.59]	2.424 [-1.26;6.11] 0.1963 0.1599 [-0.10;0.42]	4.998 [0.80;9.20] 0.0197 0.3389 [0.04;0.64]
Mental Health	Week 8	1.778 [-3.00;6.56] 0.4650 0.1094 [-0.20;0.41]	2.227 [-1.96;6.41] 0.2960 0.1336 [-0.13;0.40]	3.778 [-0.99;8.54] 0.1197 0.2316 [-0.07;0.53]
Mental Health	Week 12	1.072 [-4.39;6.53] 0.6997 0.0607 [-0.26;0.38]	0.873 [-3.88;5.62] 0.7182 0.0478 [-0.23;0.32]	2.081 [-3.33;7.49] 0.4499 0.1169 [-0.20;0.43]
	Week 16	1.184 [-4.17;6.53] 0.6637 0.0711 [-0.26;0.40]	2.018 [-2.63;6.66] 0.3935 0.1165 [-0.17;0.40]	4.521 [-0.75;9.80] 0.0927 0.2680 [-0.06;0.59]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
Mental Health	Week 24	1.599 [-4.05;7.25] 0.5782 0.0955 [-0.25;0.44]	3.028 [-1.90;7.95] 0.2276 0.1746 [-0.13;0.48]	4.974 [-0.63;10.58] 0.0819 0.2953 [-0.05;0.64]
<p>CI: confidence interval; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

Krankheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)

Anhang 4-G-Tabelle 4-85: Zusammenfassende Statistik für DLQI Total Score und Subscores (DLQI Population)

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Baseline				
Symptoms and feelings				
N-obs	92	91	181	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	4.17	4.19	4.14	3.96
SD	1.289	1.570	1.441	1.527
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Daily activities				
N-obs	92	91	181	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	3.09	3.14	2.97	2.90
SD	1.707	1.901	1.784	1.984
Median	3.00	3.00	3.00	3.00
Leisure				
N-obs	92	91	181	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	2.78	2.60	2.48	2.66
SD	2.005	2.139	1.985	2.115
Median	2.50	2.00	2.00	2.00
Work and school				
N-obs	92	91	181	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	1.27	1.45	1.31	1.36
SD	1.120	1.241	1.181	1.197
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Personal relationships				
N-obs	92	91	181	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	2.05	1.88	1.70	1.78
SD	1.866	1.948	1.783	1.931
Median	2.00	2.00	1.00	1.00
Treatment				
N-obs	92	91	181	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	1.32	1.36	1.21	1.29

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
SD	1.005	1.060	0.972	1.036
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
DLQI Total Score				
N-obs	92	91	181	91
N-miss	0	0	0	0
Mean	14.68	14.63	13.81	13.95
SD	6.826	8.115	7.311	8.083
Median	14.50	14.00	13.00	12.00
Week 1				
Symptoms and feelings				
N-obs	89	89	179	91
N-miss	3	2	2	0
Mean	3.34	2.88	2.59	2.21
SD	1.574	1.491	1.381	1.243
Median	3.00	3.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	89	89	179	91
N-miss	3	2	2	0
Mean	2.37	1.84	1.65	1.26
SD	1.780	1.796	1.677	1.263
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Leisure				
N-obs	89	89	179	91
N-miss	3	2	2	0
Mean	2.26	1.71	1.36	1.30
SD	2.048	1.700	1.651	1.538
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Work and school				
N-obs	89	89	179	91
N-miss	3	2	2	0
Mean	0.84	0.89	0.74	0.65
SD	0.987	1.049	0.985	0.970
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	89	89	179	91
N-miss	3	2	2	0
Mean	1.57	1.06	0.86	0.82
SD	1.630	1.480	1.389	1.141
Median	1.00	1.00	0.00	0.00

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Treatment				
N-obs	89	89	179	91
N-miss	3	2	2	0
Mean	0.92	0.91	0.71	0.74
SD	0.882	0.874	0.817	0.814
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
DLQI Total Score				
N-obs	89	89	179	91
N-miss	3	2	2	0
Mean	11.30	9.28	7.91	6.98
SD	6.949	6.941	6.476	5.443
Median	10.00	8.00	6.00	6.00
Week 2				
Symptoms and feelings				
N-obs	89	89	180	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	3.12	2.58	2.16	1.93
SD	1.684	1.587	1.232	1.298
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	89	89	180	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	2.01	1.61	1.29	1.09
SD	1.781	1.669	1.455	1.450
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Leisure				
N-obs	89	89	180	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	2.08	1.40	1.12	0.92
SD	1.984	1.513	1.500	1.470
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	89	89	180	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	0.88	0.74	0.62	0.63
SD	1.126	1.072	0.928	1.040
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
N-obs	89	89	180	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	1.38	0.97	0.70	0.65
SD	1.563	1.496	1.219	1.149
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	89	89	180	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	0.92	0.78	0.69	0.65
SD	0.856	0.850	0.756	0.780
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	89	89	180	91
N-miss	3	2	1	0
Mean	10.39	8.08	6.58	5.87
SD	6.964	6.859	5.745	5.747
Median	9.00	6.00	5.00	4.00
Week 4				
Symptoms and feelings				
N-obs	82	89	175	91
N-miss	10	2	6	0
Mean	3.02	2.52	2.23	1.79
SD	1.563	1.538	1.337	1.370
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	82	89	175	91
N-miss	10	2	6	0
Mean	1.91	1.64	1.28	0.89
SD	1.635	1.618	1.552	1.187
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Leisure				
N-obs	82	89	175	91
N-miss	10	2	6	0
Mean	1.77	1.21	1.01	0.82
SD	1.787	1.606	1.541	1.347
Median	1.50	0.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	82	89	175	91
N-miss	10	2	6	0

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Mean	0.77	0.63	0.49	0.43
SD	0.960	0.981	0.836	0.818
Median	0.50	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	82	89	175	91
N-miss	10	2	6	0
Mean	1.50	0.89	0.72	0.54
SD	1.665	1.488	1.376	1.057
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	82	89	175	91
N-miss	10	2	6	0
Mean	0.89	0.72	0.62	0.49
SD	0.875	0.839	0.763	0.736
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	82	89	175	91
N-miss	10	2	6	0
Mean	9.87	7.61	6.34	4.97
SD	6.648	6.724	6.152	5.433
Median	10.00	5.00	5.00	3.00
Week 8				
Symptoms and feelings				
N-obs	79	84	169	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	2.99	2.55	2.30	2.08
SD	1.573	1.601	1.523	1.597
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	79	84	169	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	1.78	1.67	1.20	0.87
SD	1.692	1.772	1.478	1.299
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Leisure				
N-obs	79	84	169	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	1.87	1.39	1.03	0.83
SD	1.863	1.895	1.433	1.308

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Median	1.00	0.50	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	79	84	169	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	0.67	0.64	0.56	0.43
SD	0.957	1.025	0.937	0.767
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	79	84	169	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	1.41	1.13	0.63	0.61
SD	1.751	1.789	1.127	1.174
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	79	84	169	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	0.85	0.83	0.66	0.57
SD	0.949	0.929	0.808	0.752
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	79	84	169	89
N-miss	13	7	12	2
Mean	9.57	8.21	6.38	5.38
SD	7.246	7.636	5.863	5.503
Median	8.00	5.00	5.00	3.00
Week 12				
Symptoms and feelings				
N-obs	72	78	168	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	2.68	2.49	2.30	2.03
SD	1.537	1.412	1.408	1.426
Median	2.50	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	72	78	168	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	1.53	1.42	1.13	0.94
SD	1.565	1.363	1.394	1.296
Median	1.00	1.00	1.00	0.00

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Leisure				
N-obs	72	78	168	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	1.60	1.09	0.96	0.98
SD	1.813	1.452	1.416	1.609
Median	1.00	0.50	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	72	78	168	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	0.69	0.50	0.48	0.55
SD	1.016	0.879	0.840	0.978
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	72	78	168	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	1.32	0.86	0.62	0.63
SD	1.660	1.552	1.025	1.159
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	72	78	168	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	0.78	0.64	0.67	0.52
SD	0.859	0.772	0.738	0.731
Median	1.00	0.50	1.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	72	78	168	86
N-miss	20	13	13	5
Mean	8.60	7.00	6.15	5.65
SD	7.365	5.919	5.359	5.964
Median	7.00	6.00	5.00	3.00
Week 16				
Symptoms and feelings				
N-obs	66	73	161	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	2.68	2.47	2.37	1.76
SD	1.438	1.537	1.461	1.462
Median	2.00	2.00	2.00	1.00
Daily activities				
N-obs	66	73	161	83

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
N-miss	26	18	20	8
Mean	1.39	1.37	1.21	0.81
SD	1.299	1.612	1.514	1.311
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Leisure				
N-obs	66	73	161	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	1.39	1.10	1.04	0.72
SD	1.558	1.529	1.483	1.364
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	66	73	161	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	0.50	0.64	0.54	0.33
SD	0.749	0.991	0.915	0.751
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	66	73	161	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	1.00	0.77	0.72	0.55
SD	1.381	1.328	1.221	1.222
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	66	73	161	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	0.68	0.67	0.64	0.55
SD	0.683	0.834	0.738	0.830
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	66	73	161	83
N-miss	26	18	20	8
Mean	7.65	7.01	6.52	4.72
SD	5.625	6.535	6.065	5.970
Median	7.00	4.00	4.00	3.00
Week 20				
Symptoms and feelings				
N-obs	62	71	152	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	2.55	2.23	2.26	2.04

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
SD	1.445	1.551	1.330	1.346
Median	2.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	62	71	152	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	1.08	1.24	1.05	1.05
SD	1.219	1.608	1.361	1.359
Median	1.00	1.00	0.50	1.00
Leisure				
N-obs	62	71	152	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	1.06	1.03	0.92	0.80
SD	1.492	1.530	1.210	1.461
Median	0.00	0.00	1.00	0.00
Work and school				
N-obs	62	71	152	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	0.55	0.51	0.48	0.36
SD	0.881	0.892	0.822	0.713
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	62	71	152	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	0.71	0.63	0.58	0.60
SD	1.046	1.186	0.980	1.158
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	62	71	152	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	0.68	0.65	0.61	0.65
SD	0.719	0.776	0.773	0.824
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	62	71	152	81
N-miss	30	20	29	10
Mean	6.63	6.28	5.89	5.51
SD	5.532	6.146	4.884	5.527
Median	5.00	4.00	5.00	4.00

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Week 24				
Symptoms and feelings				
N-obs	59	67	145	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	2.73	2.27	2.28	1.79
SD	1.448	1.620	1.373	1.301
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	59	67	145	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	1.08	1.48	1.12	0.78
SD	1.222	1.787	1.348	1.109
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Leisure				
N-obs	59	67	145	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	1.24	1.01	0.81	0.78
SD	1.546	1.492	1.287	1.205
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	59	67	145	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	0.68	0.73	0.54	0.41
SD	1.025	1.095	0.882	0.831
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	59	67	145	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	0.85	0.88	0.58	0.59
SD	1.337	1.451	1.039	0.998
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	59	67	145	73
N-miss	33	24	36	18
Mean	0.80	0.75	0.62	0.59
SD	0.886	0.859	0.755	0.742
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	59	67	145	73

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

	PBO (N=92)	BARI 1-mg (N=91)	BARI 2-mg (N=181)	BARI 4-mg (N=91)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
N-miss	33	24	36	18
Mean	7.37	7.12	5.96	4.95
SD	6.094	7.087	5.368	5.002
Median	6.00	4.00	4.00	3.00
BARI = baricitinib; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ITT = intention to treat; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation. DLQI Population includes patients from the ITT Population with DLQI > 1 at baseline.				

Anhang 4-G-Tabelle 4-86: Zusammenfassende Statistik für DLQI Total Score und Subscores (ITT Population)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Baseline				
Symptoms and feelings				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	4.14	4.11	4.09	3.96
SD	1.324	1.645	1.483	1.527
Median	4.00	4.00	4.00	4.00
Daily activities				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	3.05	3.08	2.92	2.90
SD	1.728	1.935	1.809	1.984
Median	3.00	3.00	3.00	3.00
Leisure				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	2.75	2.55	2.44	2.66
SD	2.014	2.149	1.994	2.115
Median	2.00	2.00	2.00	2.00
Work and school				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	1.26	1.42	1.29	1.36
SD	1.122	1.245	1.183	1.197
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
Personal relationships				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	2.03	1.84	1.67	1.78
SD	1.868	1.947	1.781	1.931
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Treatment				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	1.30	1.34	1.19	1.29
SD	1.008	1.058	0.976	1.036
Median	1.00	1.00	1.00	1.00

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
DLQI Total Score				
N-obs	93	93	184	91
N-miss	0	0	1	1
Mean	14.54	14.33	13.60	13.95
SD	6.935	8.269	7.431	8.083
Median	14.00	13.00	13.00	12.00
Week 1				
Symptoms and feelings				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	3.31	2.85	2.56	2.21
SD	1.584	1.490	1.384	1.243
Median	3.00	3.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	2.34	1.81	1.63	1.26
SD	1.787	1.788	1.676	1.263
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Leisure				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	2.23	1.68	1.34	1.30
SD	2.050	1.692	1.647	1.538
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Work and school				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	0.83	0.87	0.73	0.65
SD	0.986	1.046	0.981	0.970
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	1.56	1.03	0.85	0.82
SD	1.629	1.472	1.382	1.141
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	90	91	182	91

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
N-miss	3	2	3	1
Mean	0.91	0.90	0.70	0.74
SD	0.882	0.870	0.816	0.814
Median	1.00	1.00	1.00	1.00
DLQI Total Score				
N-obs	90	91	182	91
N-miss	3	2	3	1
Mean	11.19	9.14	7.80	6.98
SD	6.994	6.932	6.482	5.443
Median	10.00	8.00	6.00	6.00
Week 2				
Symptoms and feelings				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	3.09	2.56	2.14	1.93
SD	1.707	1.579	1.231	1.298
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	1.99	1.57	1.27	1.09
SD	1.783	1.668	1.452	1.450
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Leisure				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	2.06	1.40	1.10	0.92
SD	1.985	1.505	1.494	1.470
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	0.87	0.73	0.61	0.63
SD	1.124	1.065	0.924	1.040
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	1.37	0.95	0.69	0.65

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
SD	1.561	1.486	1.212	1.149
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	0.91	0.77	0.69	0.65
SD	0.856	0.844	0.753	0.780
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	90	91	183	91
N-miss	3	2	2	1
Mean	10.28	7.97	6.49	5.87
SD	7.010	6.830	5.737	5.747
Median	9.00	6.00	5.00	4.00
Week 4				
Symptoms and feelings				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	3.00	2.48	2.21	1.79
SD	1.570	1.537	1.339	1.370
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	1.89	1.62	1.26	0.89
SD	1.638	1.611	1.548	1.187
Median	2.00	1.00	1.00	1.00
Leisure				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	1.75	1.21	0.99	0.82
SD	1.786	1.595	1.533	1.347
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	0.76	0.63	0.48	0.43
SD	0.958	0.974	0.832	0.818
Median	0.00	0.00	0.00	0.00

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Personal relationships				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	1.48	0.88	0.71	0.54
SD	1.663	1.474	1.367	1.057
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	0.88	0.71	0.61	0.49
SD	0.875	0.834	0.761	0.736
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	83	91	178	91
N-miss	10	2	7	1
Mean	9.76	7.53	6.25	4.97
SD	6.678	6.686	6.139	5.433
Median	10.00	5.00	4.00	3.00
Week 8				
Symptoms and feelings				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	2.98	2.51	2.27	2.08
SD	1.567	1.600	1.526	1.597
Median	3.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	1.76	1.63	1.18	0.87
SD	1.693	1.769	1.474	1.299
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Leisure				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	1.85	1.36	1.01	0.83
SD	1.863	1.884	1.427	1.308
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Work and school				

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	0.66	0.63	0.55	0.43
SD	0.954	1.018	0.932	0.767
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	1.39	1.10	0.62	0.61
SD	1.747	1.776	1.120	1.174
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	0.84	0.81	0.66	0.57
SD	0.947	0.927	0.805	0.752
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	80	86	172	89
N-miss	13	7	13	3
Mean	9.48	8.05	6.29	5.38
SD	7.250	7.625	5.855	5.503
Median	8.00	5.00	5.00	3.00
Week 12				
Symptoms and feelings				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	2.66	2.46	2.27	2.03
SD	1.539	1.405	1.413	1.426
Median	2.00	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	1.51	1.40	1.11	0.94
SD	1.565	1.356	1.389	1.296
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Leisure				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Mean	1.58	1.08	0.95	0.98
SD	1.810	1.439	1.407	1.609
Median	1.00	0.50	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	0.68	0.49	0.47	0.55
SD	1.012	0.871	0.835	0.978
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	1.30	0.84	0.61	0.63
SD	1.656	1.538	1.020	1.159
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	0.77	0.63	0.67	0.52
SD	0.858	0.769	0.736	0.731
Median	1.00	0.00	1.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	73	80	171	86
N-miss	20	13	14	6
Mean	8.49	6.89	6.07	5.65
SD	7.368	5.891	5.351	5.964
Median	7.00	6.00	5.00	3.00
Week 16				
Symptoms and feelings				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	2.66	2.43	2.34	1.76
SD	1.441	1.535	1.467	1.462
Median	2.00	2.00	2.00	1.00
Daily activities				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	1.37	1.35	1.19	0.81
SD	1.301	1.598	1.509	1.311

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Leisure				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	1.37	1.08	1.02	0.72
SD	1.555	1.514	1.476	1.364
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	0.49	0.64	0.53	0.33
SD	0.746	0.981	0.910	0.751
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	0.99	0.76	0.71	0.55
SD	1.376	1.314	1.213	1.222
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	0.67	0.65	0.63	0.55
SD	0.683	0.830	0.735	0.830
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	67	75	164	83
N-miss	26	18	21	9
Mean	7.55	6.91	6.41	4.72
SD	5.642	6.487	6.056	5.970
Median	7.00	4.00	4.00	3.00
Week 20				
Symptoms and feelings				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	2.51	2.22	2.23	2.04
SD	1.469	1.539	1.337	1.346
Median	2.00	2.00	2.00	2.00

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Daily activities				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	1.06	1.23	1.03	1.05
SD	1.216	1.594	1.355	1.359
Median	1.00	1.00	0.00	1.00
Leisure				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	1.05	1.04	0.90	0.80
SD	1.486	1.532	1.205	1.461
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	0.54	0.49	0.47	0.36
SD	0.877	0.884	0.816	0.713
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	0.70	0.63	0.57	0.60
SD	1.042	1.173	0.974	1.158
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	0.67	0.63	0.60	0.65
SD	0.718	0.773	0.770	0.824
Median	1.00	0.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	63	73	155	81
N-miss	30	20	30	11
Mean	6.52	6.25	5.80	5.51
SD	5.550	6.101	4.885	5.527
Median	5.00	4.00	5.00	4.00
Week 24				
Symptoms and feelings				
N-obs	60	69	148	73

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
N-miss	33	24	37	19
Mean	2.70	2.29	2.26	1.79
SD	1.453	1.637	1.367	1.301
Median	2.50	2.00	2.00	2.00
Daily activities				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	1.07	1.49	1.10	0.78
SD	1.219	1.796	1.344	1.109
Median	1.00	1.00	1.00	0.00
Leisure				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	1.22	1.04	0.79	0.78
SD	1.541	1.519	1.279	1.205
Median	0.50	0.00	0.00	0.00
Work and school				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	0.67	0.75	0.53	0.41
SD	1.020	1.117	0.876	0.831
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Personal relationships				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	0.83	0.90	0.57	0.59
SD	1.330	1.457	1.031	0.998
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Treatment				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	0.78	0.72	0.61	0.59
SD	0.885	0.856	0.752	0.742
Median	1.00	1.00	0.00	0.00
DLQI Total Score				
N-obs	60	69	148	73
N-miss	33	24	37	19
Mean	7.27	7.20	5.87	4.95
SD	6.098	7.167	5.348	5.002

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score and Subscores (observed)				
Median	5.50	4.00	4.00	3.00
BARI = baricitinib; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation.				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-87: Angaben zur Vollständigkeit der Daten des DLQI zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (ITT Population, alle Behandlungsarme)

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score - Completeness of PRO Assessment				
Baseline				
N-obs (%2)	93 (100.0)	93 (100.0)	184 (99.5)	91 (98.9)
N-miss (%2)	0	0	1 (0.5)	1 (1.1)
Week 1				
N-visit	92 (100.0)	92 (100.0)	184 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (97.8) (96.8)	91 (98.9) (97.8)	182 (98.9) (98.4)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	2 (2.2) (2.2)	1 (1.1) (1.1)	2 (1.1) (1.1)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	0
Week 2				
N-visit	91 (100.0)	93 (100.0)	183 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	90 (98.9) (96.8)	91 (97.8) (97.8)	183 (100.0) (98.9)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.1) (1.1)	2 (2.2) (2.2)	0	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	0
Week 4				
N-visit	87 (100.0)	91 (100.0)	182 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	83 (95.4) (89.2)	91 (100.0) (97.8)	178 (97.8) (96.2)	91 (98.9) (98.9)
N-miss (%1) (%2)	4 (4.6) (4.3)	0	4 (2.2) (2.2)	1 (1.1) (1.1)
N-miss (%2)	6 (6.5)	2 (2.2)	3 (1.6)	0
Week 8				
N-visit	85 (100.0)	89 (100.0)	179 (100.0)	92 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	80 (94.1) (86.0)	86 (96.6) (92.5)	172 (96.1) (93.0)	89 (96.7) (96.7)
N-miss (%1) (%2)	5 (5.9) (5.4)	3 (3.4) (3.2)	7 (3.9) (3.8)	3 (3.3) (3.3)
N-miss (%2)	8 (8.6)	4 (4.3)	6 (3.2)	0
Week 12				
N-visit	79 (100.0)	83 (100.0)	174 (100.0)	89 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	73 (92.4) (78.5)	80 (96.4) (86.0)	171 (98.3) (92.4)	86 (96.6) (93.5)
N-miss (%1) (%2)	6 (7.6) (6.5)	3 (3.6) (3.2)	3 (1.7) (1.6)	3 (3.4) (3.3)
N-miss (%2)	14 (15.1)	10 (10.8)	11 (5.9)	3 (3.3)
Week 16				
N-visit	72 (100.0)	80 (100.0)	173 (100.0)	85 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	67 (93.1) (72.0)	75 (93.8) (80.6)	164 (94.8) (88.6)	83 (97.6) (90.2)
N-miss (%1) (%2)	5 (6.9) (5.4)	5 (6.3) (5.4)	9 (5.2) (4.9)	2 (2.4) (2.2)
N-miss (%2)	21 (22.6)	13 (14.0)	12 (6.5)	7 (7.6)
Week 20				
N-visit	63 (100.0)	74 (100.0)	165 (100.0)	84 (100.0)

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

	PBO (N=93)	BARI 1-mg (N=93)	BARI 2-mg (N=185)	BARI 4-mg (N=92)
JAIN				
Summary of DLQI Total Score - Completeness of PRO Assessment				
N-obs (%1) (%2)	63 (100.0) (67.7)	73 (98.6) (78.5)	155 (93.9) (83.8)	81 (96.4) (88.0)
N-miss (%1) (%2)	0	1 (1.4) (1.1)	10 (6.1) (5.4)	3 (3.6) (3.3)
N-miss (%2)	30 (32.3)	19 (20.4)	20 (10.8)	8 (8.7)
Week 24				
N-visit	61 (100.0)	72 (100.0)	154 (100.0)	78 (100.0)
N-obs (%1) (%2)	60 (98.4) (64.5)	69 (95.8) (74.2)	148 (96.1) (80.0)	73 (93.6) (79.3)
N-miss (%1) (%2)	1 (1.6) (1.1)	3 (4.2) (3.2)	6 (3.9) (3.2)	5 (6.4) (5.4)
N-miss (%2)	32 (34.4)	21 (22.6)	31 (16.8)	14 (15.2)
BARI = baricitinib; DLQI = Dermatology Life Quality Index; N = number of patients in the analysis population; N-miss = number of patients with missing values; N-obs = number of patients in the analysis; N-visit = number of patients with a visit/still in the study; PBO = placebo; PRO = patient reported outcome. Percentages for (%1) are based on the patients with a visit / still in the study (N-visit). Percentages for (%2) are based on the number of patients in the analysis population (N).				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI 0 oder 1 in Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RD ^c [95%-KI] p-Wert ^b
JAIN					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Krankheitsbezogene Lebensqualität					
Erreichen eines DLQI (0; 1)	23/92 (25,00)	12/93 (12,90)	1,73 [0,96; 3,12] 0,0684	2,10 [0,93; 4,73] 0,0735	0,121 [0,009; 0,233] 0,0337
<p>Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Modell-Faktor Region umfasst nur 2 Kategorien (Europa/andere).</p> <p>b: RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI wurden aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit Faktor Behandlung.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten und Patienten mit DLQI (0; 1) zu Baseline wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p>					

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-89: Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 (DLQI Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN=Health-Related Quality of Life - Disease-Related Quality of Life (DLQI) DLQI Population												
11/92 (11.96)	14/91 (15.38)	32/181 (17.68)	23/91 (25.27)	1.274 [0.637, 2.547] 0.4928	1.265 [0.522, 3.066] 0.6027	0.034 [-0.065, 0.134] 0.4993	1.396 [0.766, 2.546] 0.2762	1.384 [0.643, 2.979] 0.4056	0.057 [-0.029, 0.144] 0.1948	1.854 [1.007, 3.414] 0.0474	2.273 [0.991, 5.216] 0.0526	0.133 [0.022, 0.244] 0.0189
<p>Bari: baricitinib; CI: confidence interval; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio.</p> <p>a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2.</p> <p>Patients with missing values were replaced using non-responder imputation (NRI).</p> <p>(RR): factor region with only 2 categories (Europe/Other). (RD): model only includes treatment as a factor. DLQI Population includes patients from the ITT Population with DLQI >1 at baseline.</p>												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-90: Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 (ITT Population)

Study Endpoint				BARI 1-mg vs PBO			BARI 2-mg vs PBO			BARI 4-mg vs PBO		
PBO	BARI 1-mg	BARI 2-mg	BARI 4-mg	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95% CI] p-value ^a	OR [95%CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a	RR [95%CI] p-value ^a	OR [95% CI] p-value ^a	RD [95% CI] p-value ^a
JAIN=Health-Related Quality of Life - Disease-Related Quality of Life (DLQI) ITT Population												
12/93 (12.90)	15/93 (16.13)	33/185 (17.84)	23/92 (25.00)	1.176 [0.609, 2.273] 0.6291	1.171 [0.495, 2.767] 0.7191	0.032 [-0.069, 0.133] 0.5319	1.254 [0.705, 2.229] 0.4413	1.250 [0.593, 2.635] 0.5570	0.049 [-0.038, 0.137] 0.2699	1.729 [0.960, 3.117] 0.0684	2.100 [0.932, 4.734] 0.0735	0.121 [0.009, 0.233] 0.0337
Bari: baricitinib; CI: confidence interval; DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: intention to treat; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; OR: odds ratio; PBO: placebo; RD: risk difference; RR: risk ratio. a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.2.5.2. Patients with missing values and patients with DLQI (0; 1) at baseline were replaced using non-responder imputation (NRI). (RR): factor region with only 2 categories (Europe/Other). (RD): model only includes treatment as a factor.												

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-91: Veränderung des DLQI Total Scores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline		Change from Baseline	
		N	LS mean ^a	N	LS mean ^a	N	LS mean ^a	N	LS mean ^a
		Average (SD)	(SE) ^a	Average (SD)	(SE) ^a	Average (SD)	(SE) ^a	Average (SD)	(SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
DLQI Total Score	Week 1	93 14.54 (6.94)	90 -3.195 (0.522)	92 14.46 (8.23)	91 -4.980 (0.520)	184 13.60 (7.43)	182 -6.016 (0.382)	91 13.95 (8.08)	91 -7.041 (0.521)
DLQI Total Score	Week 2		90 -4.167 (0.548)		91 -6.294 (0.545)		183 -7.313 (0.399)		91 -8.130 (0.546)
DLQI Total Score	Week 4		83 -4.239 (0.571)		91 -6.716 (0.557)		178 -7.418 (0.409)		91 -9.028 (0.558)
DLQI Total Score	Week 8		80 -4.466 (0.643)		86 -6.235 (0.627)		172 -7.021 (0.456)		89 -8.418 (0.622)
DLQI Total Score	Week 12		73 -5.019 (0.645)		80 -6.795 (0.624)		171 -7.278 (0.446)		86 -7.869 (0.612)
DLQI Total Score	Week 16		67 -5.458 (0.668)		75 -6.694 (0.641)		164 -6.873 (0.454)		83 -8.669 (0.623)
DLQI Total Score	Week 20		63 -6.127 (0.639)		73 -7.297 (0.609)		155 -7.120 (0.434)		81 -7.868 (0.592)
DLQI Total Score	Week 24		60 -5.272 (0.686)		69 -6.226 (0.655)		148 -6.971 (0.466)		73 -7.928 (0.643)
DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error. a: LS mean and SE based on MMRM model. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-92: Veränderung des DLQI Total Scores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI Total Score	Week 1	-1.785 [-3.17;-0.40] 0.0117 -0.3602 [-0.65;-0.07]	-2.821 [-4.02;-1.62] 0.0000 -0.5544 [-0.81;-0.30]	-3.846 [-5.23;-2.46] 0.0000 -0.7753 [-1.08;-0.47]
DLQI Total Score	Week 2	-2.128 [-3.59;-0.67] 0.0044 -0.4094 [-0.70;-0.11]	-3.146 [-4.41;-1.88] 0.0000 -0.5899 [-0.85;-0.33]	-3.963 [-5.43;-2.50] 0.0000 -0.7615 [-1.06;-0.46]
DLQI Total Score	Week 4	-2.477 [-3.99;-0.97] 0.0014 -0.4709 [-0.77;-0.17]	-3.179 [-4.50;-1.86] 0.0000 -0.5910 [-0.86;-0.33]	-4.790 [-6.30;-3.28] 0.0000 -0.9098 [-1.22;-0.60]
DLQI Total Score	Week 8	-1.769 [-3.48;-0.05] 0.0433 -0.3059 [-0.61;0.00]	-2.555 [-4.05;-1.06] 0.0009 -0.4326 [-0.70;-0.16]	-3.953 [-5.66;-2.24] 0.0000 -0.6800 [-0.99;-0.37]
DLQI Total Score	Week 12	-1.776 [-3.49;-0.06] 0.0429 -0.3200 [-0.64;-0.00]	-2.260 [-3.75;-0.77] 0.0031 -0.3937 [-0.67;-0.12]	-2.850 [-4.55;-1.15] 0.0011 -0.5090 [-0.83;-0.19]
DLQI Total Score	Week 16	-1.236 [-3.01;0.54] 0.1726 -0.2242 [-0.55;0.11]	-1.415 [-2.96;0.13] 0.0719 -0.2477 [-0.53;0.04]	-3.211 [-4.96;-1.46] 0.0004 -0.5750 [-0.90;-0.25]
	Week 20	-1.170 [-2.86;0.52] 0.1749 -0.2274 [-0.57;0.11]	-0.994 [-2.47;0.48] 0.1852 -0.1870 [-0.48;0.11]	-1.742 [-3.41;-0.07] 0.0407 -0.3339 [-0.67;-0.00]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI Total Score	Week 24	-0.954 [-2.78;0.87] 0.3035 -0.1773 [-0.52;0.17]	-1.699 [-3.28;-0.12] 0.0356 -0.3050 [-0.61;-0.00]	-2.656 [-4.46;-0.85] 0.0040 -0.4909 [-0.84;-0.14]
<p>CI: confidence interval; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures.</p> <p>The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p> <p>a: p-value based on MMRM model.</p> <p>Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg</p>				

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-93: Veränderung der DLQI Subscores ggü. Baseline nach Behandlungsarm (ITT Population)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
DLQI - Symptoms and feelings	Week 1	93 4.14 (1.32)	90 -0.813 (0.130)	92 4.14 (1.62)	91 -1.238 (0.129)	184 4.09 (1.48)	182 -1.541 (0.094)	91 3.96 (1.53)	91 -1.824 (0.129)
DLQI - Symptoms and feelings	Week 2		90 -1.060 (0.140)		91 -1.548 (0.139)		183 -1.954 (0.101)		91 -2.107 (0.139)
DLQI - Symptoms and feelings	Week 4		83 -1.033 (0.147)		91 -1.622 (0.142)		178 -1.860 (0.104)		91 -2.251 (0.143)
DLQI - Symptoms and feelings	Week 8		80 -1.072 (0.164)		86 -1.593 (0.160)		172 -1.734 (0.115)		89 -1.937 (0.158)
DLQI - Symptoms and feelings	Week 12		73 -1.308 (0.163)		80 -1.527 (0.158)		171 -1.746 (0.112)		86 -1.941 (0.154)
DLQI - Symptoms and feelings	Week 16		67 -1.260 (0.170)		75 -1.556 (0.162)		164 -1.665 (0.113)		83 -2.189 (0.157)
DLQI - Symptoms and feelings	Week 20		63 -1.305 (0.168)		73 -1.728 (0.159)		155 -1.703 (0.112)		81 -1.896 (0.154)
DLQI - Symptoms and feelings	Week 24		60 -1.058 (0.173)		69 -1.617 (0.164)		148 -1.662 (0.116)		73 -2.014 (0.161)
DLQI - Daily activities	Week 1	93 3.05 (1.73)	90 -0.661 (0.143)	92 3.10 (1.93)	91 -1.172 (0.142)	184 2.92 (1.81)	182 -1.318 (0.104)	91 2.90 (1.98)	91 -1.668 (0.142)
DLQI - Daily activities	Week 2		90 -1.032 (0.147)		91 -1.457 (0.146)		183 -1.671 (0.107)		91 -1.846 (0.146)
DLQI - Daily activities	Week 4		83 -0.994 (0.147)		91 -1.408 (0.143)		178 -1.651 (0.105)		91 -2.044 (0.143)
DLQI - Daily activities	Week 8		80 -1.134 (0.158)		86 -1.408 (0.155)		172 -1.663 (0.113)		89 -2.037 (0.154)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
DLQI - Daily activities	Week 12	73	-1.330 (0.154)	80	-1.505 (0.149)	171	-1.744 (0.107)	86	-1.927 (0.146)
DLQI - Daily activities	Week 16	67	-1.307 (0.164)	75	-1.539 (0.158)	164	-1.641 (0.112)	83	-2.030 (0.154)
DLQI - Daily activities	Week 20	63	-1.502 (0.164)	73	-1.632 (0.157)	155	-1.704 (0.112)	81	-1.788 (0.153)
DLQI - Daily activities	Week 24	60	-1.498 (0.166)	69	-1.357 (0.159)	148	-1.638 (0.113)	73	-1.964 (0.156)
DLQI - Leisure	Week 1	93 2.75 (2.01)	90 -0.462 (0.140)	92 2.58 (2.14)	91 -0.860 (0.139)	184 2.44 (1.99)	182 -1.180 (0.102)	91 2.66 (2.11)	91 -1.345 (0.139)
DLQI - Leisure	Week 2		90 -0.656 (0.139)		91 -1.198 (0.138)		183 -1.421 (0.101)		91 -1.703 (0.139)
	Week 4		83 -0.823 (0.145)		91 -1.380 (0.141)		178 -1.495 (0.104)		91 -1.795 (0.141)
DLQI - Leisure	Week 8		80 -0.737 (0.158)		86 -1.252 (0.153)		172 -1.404 (0.112)		89 -1.754 (0.152)
DLQI - Leisure	Week 12		73 -0.859 (0.164)		80 -1.405 (0.158)		171 -1.464 (0.113)		86 -1.535 (0.155)
DLQI - Leisure	Week 16		67 -1.010 (0.165)		75 -1.393 (0.158)		164 -1.391 (0.112)		83 -1.741 (0.153)
DLQI - Leisure	Week 20		63 -1.230 (0.165)		73 -1.414 (0.157)		155 -1.413 (0.112)		81 -1.642 (0.152)
DLQI - Leisure	Week 24		60 -1.078 (0.164)		69 -1.429 (0.156)		148 -1.526 (0.111)		73 -1.628 (0.153)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
DLQI - Work and school	Week 1	93 1.26 (1.12)	90 -0.462 (0.093)	92 1.43 (1.24)	91 -0.496 (0.093)	184 1.29 (1.18)	182 -0.586 (0.067)	91 1.36 (1.20)	91 -0.690 (0.093)
DLQI - Work and school	Week 2		90 -0.440 (0.097)		91 -0.639 (0.097)		183 -0.697 (0.070)		91 -0.712 (0.097)
DLQI - Work and school	Week 4		83 -0.560 (0.088)		91 -0.729 (0.085)		178 -0.815 (0.062)		91 -0.907 (0.085)
DLQI - Work and school	Week 8		80 -0.632 (0.099)		86 -0.732 (0.096)		172 -0.734 (0.070)		89 -0.884 (0.095)
	Week 12		73 -0.627 (0.101)		80 -0.838 (0.098)		171 -0.806 (0.069)		86 -0.756 (0.095)
DLQI - Work and school	Week 16		67 -0.762 (0.096)		75 -0.721 (0.092)		164 -0.741 (0.065)		83 -0.957 (0.089)
DLQI - Work and school	Week 20		63 -0.740 (0.096)		73 -0.864 (0.091)		155 -0.782 (0.064)		81 -0.927 (0.088)
DLQI - Work and school	Week 24		60 -0.579 (0.111)		69 -0.593 (0.106)		148 -0.734 (0.075)		73 -0.832 (0.104)
DLQI - Personal relationships	Week 1	93 2.03 (1.87)	90 -0.380 (0.118)	92 1.86 (1.95)	91 -0.739 (0.117)	184 1.67 (1.78)	182 -0.879 (0.086)	91 1.78 (1.93)	91 -0.958 (0.117)
DLQI - Personal relationships	Week 2		90 -0.554 (0.115)		91 -0.870 (0.114)		183 -1.037 (0.084)		91 -1.131 (0.115)
DLQI - Personal relationships	Week 4		83 -0.431 (0.123)		91 -0.939 (0.120)		178 -0.998 (0.088)		91 -1.242 (0.120)
DLQI - Personal relationships	Week 8		80 -0.525 (0.139)		86 -0.692 (0.135)		172 -1.013 (0.098)		89 -1.136 (0.134)
DLQI - Personal relationships	Week 12		73 -0.502 (0.137)		80 -0.849 (0.132)		171 -1.044 (0.094)		86 -1.049 (0.129)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean ^a (SE) ^a						
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
DLQI - Personal relationships	Week 16		67 -0.721 (0.136)		75 -0.897 (0.130)		164 -0.927 (0.092)		83 -1.133 (0.126)
	Week 20		63 -0.965 (0.126)		73 -1.026 (0.120)		155 -1.035 (0.086)		81 -1.094 (0.116)
DLQI - Personal relationships	Week 24		60 -0.770 (0.140)		69 -0.731 (0.133)		148 -1.016 (0.095)		73 -1.002 (0.130)
DLQI - Treatment	Week 1	93 1.30 (1.01)	90 -0.399 (0.073)	92 1.35 (1.06)	91 -0.423 (0.073)	184 1.19 (0.98)	182 -0.550 (0.053)	91 1.29 (1.04)	91 -0.560 (0.073)
DLQI - Treatment	Week 2		90 -0.400 (0.074)		91 -0.553 (0.074)		183 -0.563 (0.054)		91 -0.644 (0.074)
DLQI - Treatment	Week 4		83 -0.424 (0.078)		91 -0.604 (0.076)		178 -0.628 (0.056)		91 -0.796 (0.076)
DLQI - Treatment	Week 8		80 -0.425 (0.084)		86 -0.526 (0.083)		172 -0.552 (0.060)		89 -0.706 (0.082)
DLQI - Treatment	Week 12		73 -0.466 (0.081)		80 -0.671 (0.079)		171 -0.548 (0.056)		86 -0.724 (0.077)
DLQI - Treatment	Week 16		67 -0.528 (0.084)		75 -0.602 (0.081)		164 -0.582 (0.057)		83 -0.673 (0.078)
DLQI - Treatment	Week 20		63 -0.491 (0.088)		73 -0.632 (0.084)		155 -0.569 (0.060)		81 -0.578 (0.082)
DLQI - Treatment	Week 24		60 -0.395 (0.091)		69 -0.554 (0.087)		148 -0.544 (0.062)		73 -0.601 (0.085)

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	PLACEBO		BARICITINIB-1mg		BARICITINIB-2mg		BARICITINIB-4mg	
		Change from		Change from		Change from		Change from	
		Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N	Baseline N
		Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a	Average (SD)	LS mean ^a (SE) ^a
JAIN									
HEALTH OUTCOMES									
<p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; LS: least squares; MMRM: mixed model for repeated measures; N: number of subjects in the analysis with at least one post-baseline value; SD: standard deviation; SE: standard error.</p> <p>a: LS mean and SE based on MMRM model.</p> <p>The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation.</p>									

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-94: Veränderung der DLQI Subscores ggü. Baseline (Δ Differenz)

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI - Symptoms and feelings	Week 1	-0.425 [-0.77;-0.08] 0.0163 -0.3449 [-0.64;-0.05]	-0.727 [-1.03;-0.43] 0.0000 -0.5773 [-0.83;-0.32]	-1.010 [-1.36;-0.66] 0.0000 -0.8202 [-1.12;-0.52]
DLQI - Symptoms and feelings	Week 2	-0.488 [-0.86;-0.11] 0.0107 -0.3685 [-0.66;-0.07]	-0.894 [-1.22;-0.57] 0.0000 -0.6603 [-0.92;-0.40]	-1.047 [-1.42;-0.67] 0.0000 -0.7896 [-1.09;-0.49]
DLQI - Symptoms and feelings	Week 4	-0.589 [-0.98;-0.20] 0.0032 -0.4369 [-0.74;-0.14]	-0.826 [-1.17;-0.49] 0.0000 -0.6018 [-0.87;-0.34]	-1.217 [-1.61;-0.83] 0.0000 -0.9023 [-1.21;-0.59]
DLQI - Symptoms and feelings	Week 8	-0.521 [-0.96;-0.08] 0.0204 -0.3532 [-0.66;-0.05]	-0.661 [-1.04;-0.28] 0.0008 -0.4409 [-0.71;-0.17]	-0.864 [-1.30;-0.43] 0.0001 -0.5839 [-0.89;-0.28]
DLQI - Symptoms and feelings	Week 12	-0.218 [-0.65;0.22] 0.3270 -0.1554 [-0.47;0.16]	-0.438 [-0.82;-0.06] 0.0235 -0.3037 [-0.58;-0.03]	-0.632 [-1.06;-0.20] 0.0042 -0.4476 [-0.76;-0.13]
DLQI - Symptoms and feelings	Week 16	-0.297 [-0.75;0.16] 0.1998 -0.2120 [-0.54;0.12]	-0.406 [-0.80;-0.01] 0.0428 -0.2824 [-0.57;0.00]	-0.929 [-1.38;-0.48] 0.0001 -0.6577 [-0.99;-0.33]
	Week 20	-0.423 [-0.87;0.02] 0.0636 -0.3135 [-0.65;0.03]	-0.397 [-0.79;-0.01] 0.0448 -0.2879 [-0.58;0.01]	-0.591 [-1.03;-0.15] 0.0086 -0.4331 [-0.77;-0.10]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI - Symptoms and feelings	Week 24	-0.559 [-1.02;-0.10] 0.0177 -0.4124 [-0.76;-0.06]	-0.604 [-1.00;-0.20] 0.0032 -0.4344 [-0.74;-0.13]	-0.956 [-1.41;-0.50] 0.0000 -0.7024 [-1.05;-0.35]
DLQI - Daily activities	Week 1	-0.511 [-0.89;-0.13] 0.0085 -0.3776 [-0.67;-0.08]	-0.657 [-0.99;-0.33] 0.0001 -0.4742 [-0.73;-0.22]	-1.007 [-1.39;-0.63] 0.0000 -0.7439 [-1.05;-0.44]
DLQI - Daily activities	Week 2	-0.425 [-0.82;-0.03] 0.0333 -0.3056 [-0.60;-0.01]	-0.640 [-0.98;-0.30] 0.0002 -0.4485 [-0.70;-0.19]	-0.814 [-1.21;-0.42] 0.0001 -0.5844 [-0.88;-0.29]
DLQI - Daily activities	Week 4	-0.414 [-0.80;-0.03] 0.0367 -0.3060 [-0.61;-0.01]	-0.658 [-1.00;-0.32] 0.0002 -0.4748 [-0.74;-0.21]	-1.050 [-1.44;-0.66] 0.0000 -0.7751 [-1.08;-0.47]
DLQI - Daily activities	Week 8	-0.274 [-0.70;0.15] 0.2020 -0.1921 [-0.50;0.11]	-0.529 [-0.90;-0.16] 0.0049 -0.3624 [-0.63;-0.10]	-0.903 [-1.32;-0.48] 0.0000 -0.6297 [-0.94;-0.32]
	Week 12	-0.175 [-0.58;0.23] 0.4010 -0.1318 [-0.45;0.19]	-0.414 [-0.77;-0.06] 0.0218 -0.3016 [-0.58;-0.03]	-0.597 [-1.00;-0.19] 0.0039 -0.4467 [-0.76;-0.13]
DLQI - Daily activities	Week 16	-0.231 [-0.67;0.20] 0.2973 -0.1705 [-0.50;0.16]	-0.334 [-0.71;0.04] 0.0829 -0.2369 [-0.52;0.05]	-0.723 [-1.15;-0.29] 0.0010 -0.5252 [-0.85;-0.20]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI - Daily activities	Week 20	-0.130 [-0.57;0.31] 0.5570 -0.0981 [-0.44;0.24]	-0.202 [-0.58;0.18] 0.2947 -0.1472 [-0.44;0.15]	-0.286 [-0.71;0.14] 0.1912 -0.2124 [-0.54;0.12]
DLQI - Daily activities	Week 24	0.142 [-0.30;0.58] 0.5265 0.1087 [-0.24;0.45]	-0.139 [-0.52;0.24] 0.4732 -0.1031 [-0.40;0.20]	-0.465 [-0.90;-0.03] 0.0363 -0.3549 [-0.70;-0.01]
DLQI - Leisure	Week 1	-0.398 [-0.77;-0.02] 0.0369 -0.2998 [-0.59;-0.01]	-0.718 [-1.04;-0.39] 0.0000 -0.5287 [-0.79;-0.27]	-0.883 [-1.26;-0.51] 0.0000 -0.6646 [-0.96;-0.37]
DLQI - Leisure	Week 2	-0.542 [-0.91;-0.17] 0.0043 -0.4110 [-0.71;-0.12]	-0.764 [-1.09;-0.44] 0.0000 -0.5656 [-0.82;-0.31]	-1.046 [-1.42;-0.67] 0.0000 -0.7925 [-1.10;-0.49]
	Week 4	-0.557 [-0.94;-0.17] 0.0046 -0.4175 [-0.72;-0.12]	-0.672 [-1.01;-0.34] 0.0001 -0.4932 [-0.76;-0.23]	-0.972 [-1.36;-0.59] 0.0000 -0.7284 [-1.04;-0.42]
DLQI - Leisure	Week 8	-0.515 [-0.94;-0.09] 0.0164 -0.3637 [-0.67;-0.06]	-0.667 [-1.03;-0.30] 0.0004 -0.4608 [-0.73;-0.19]	-1.017 [-1.44;-0.60] 0.0000 -0.7146 [-1.03;-0.40]
DLQI - Leisure	Week 12	-0.546 [-0.98;-0.11] 0.0147 -0.3869 [-0.71;-0.07]	-0.605 [-0.98;-0.22] 0.0019 -0.4157 [-0.69;-0.14]	-0.676 [-1.11;-0.24] 0.0023 -0.4755 [-0.79;-0.16]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI - Leisure	Week 16	-0.383 [-0.82;0.06] 0.0870 -0.2817 [-0.61;0.05]	-0.381 [-0.76;-0.00] 0.0496 -0.2707 [-0.56;0.01]	-0.731 [-1.16;-0.30] 0.0010 -0.5314 [-0.86;-0.20]
DLQI - Leisure	Week 20	-0.184 [-0.62;0.25] 0.4074 -0.1391 [-0.48;0.20]	-0.183 [-0.56;0.20] 0.3433 -0.1342 [-0.43;0.16]	-0.413 [-0.84;0.02] 0.0599 -0.3076 [-0.64;0.02]
DLQI - Leisure	Week 24	-0.351 [-0.79;0.08] 0.1121 -0.2742 [-0.62;0.07]	-0.449 [-0.83;-0.07] 0.0198 -0.3387 [-0.64;-0.04]	-0.550 [-0.98;-0.12] 0.0122 -0.4270 [-0.77;-0.08]
DLQI - Work and school	Week 1	-0.034 [-0.29;0.22] 0.7917 -0.0382 [-0.33;0.25]	-0.124 [-0.34;0.09] 0.2654 -0.1372 [-0.39;0.12]	-0.228 [-0.48;0.02] 0.0755 -0.2575 [-0.55;0.04]
DLQI - Work and school	Week 2	-0.200 [-0.46;0.06] 0.1359 -0.2163 [-0.51;0.08]	-0.257 [-0.48;-0.03] 0.0268 -0.2740 [-0.53;-0.02]	-0.272 [-0.53;-0.01] 0.0421 -0.2952 [-0.59;-0.00]
DLQI - Work and school	Week 4	-0.170 [-0.40;0.06] 0.1524 -0.2104 [-0.51;0.09]	-0.255 [-0.46;-0.05] 0.0140 -0.3101 [-0.57;-0.05]	-0.347 [-0.58;-0.11] 0.0036 -0.4302 [-0.73;-0.13]
DLQI - Work and school	Week 8	-0.101 [-0.37;0.16] 0.4556 -0.1132 [-0.42;0.19]	-0.102 [-0.33;0.13] 0.3842 -0.1129 [-0.38;0.15]	-0.252 [-0.52;0.01] 0.0602 -0.2830 [-0.59;0.02]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI - Work and school	Week 12	-0.211 [-0.48;0.06] 0.1261 -0.2425 [-0.56;0.08]	-0.179 [-0.41;0.06] 0.1337 -0.2004 [-0.48;0.07]	-0.129 [-0.40;0.14] 0.3441 -0.1470 [-0.46;0.17]
DLQI - Work and school	Week 16	0.041 [-0.21;0.30] 0.7548 0.0512 [-0.28;0.38]	0.021 [-0.20;0.24] 0.8542 0.0252 [-0.26;0.31]	-0.195 [-0.45;0.06] 0.1274 -0.2433 [-0.57;0.08]
	Week 20	-0.124 [-0.38;0.13] 0.3383 -0.1607 [-0.50;0.18]	-0.042 [-0.26;0.18] 0.7082 -0.0532 [-0.35;0.24]	-0.187 [-0.44;0.06] 0.1408 -0.2407 [-0.57;0.09]
DLQI - Work and school	Week 24	-0.014 [-0.31;0.28] 0.9263 -0.0160 [-0.36;0.33]	-0.154 [-0.41;0.10] 0.2382 -0.1725 [-0.47;0.13]	-0.253 [-0.55;0.04] 0.0909 -0.2888 [-0.63;0.05]
DLQI - Personal relationships	Week 1	-0.359 [-0.67;-0.04] 0.0254 -0.3220 [-0.62;-0.03]	-0.499 [-0.77;-0.22] 0.0004 -0.4369 [-0.69;-0.18]	-0.578 [-0.89;-0.26] 0.0004 -0.5175 [-0.81;-0.22]
DLQI - Personal relationships	Week 2	-0.317 [-0.62;-0.01] 0.0439 -0.2898 [-0.58;0.00]	-0.484 [-0.75;-0.22] 0.0004 -0.4317 [-0.69;-0.18]	-0.578 [-0.89;-0.27] 0.0003 -0.5282 [-0.82;-0.23]
DLQI - Personal relationships	Week 4	-0.508 [-0.84;-0.18] 0.0025 -0.4477 [-0.75;-0.15]	-0.567 [-0.85;-0.28] 0.0001 -0.4895 [-0.75;-0.23]	-0.811 [-1.14;-0.48] 0.0000 -0.7148 [-1.02;-0.41]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A	Trt C vs. Trt A	Trt D vs. Trt A
		Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
DLQI - Personal relationships	Week 8	-0.167 [-0.54;0.20] 0.3767 -0.1341 [-0.44;0.17]	-0.489 [-0.81;-0.16] 0.0033 -0.3837 [-0.65;-0.12]	-0.611 [-0.98;-0.24] 0.0013 -0.4871 [-0.79;-0.18]
	Week 12	-0.347 [-0.71;0.02] 0.0624 -0.2955 [-0.61;0.02]	-0.541 [-0.86;-0.22] 0.0009 -0.4465 [-0.72;-0.17]	-0.547 [-0.91;-0.19] 0.0031 -0.4619 [-0.78;-0.15]
DLQI - Personal relationships	Week 16	-0.176 [-0.54;0.19] 0.3387 -0.1575 [-0.49;0.17]	-0.206 [-0.52;0.11] 0.1979 -0.1775 [-0.46;0.11]	-0.412 [-0.77;-0.06] 0.0237 -0.3630 [-0.69;-0.04]
DLQI - Personal relationships	Week 20	-0.061 [-0.40;0.27] 0.7189 -0.0604 [-0.40;0.28]	-0.070 [-0.36;0.22] 0.6359 -0.0670 [-0.36;0.23]	-0.129 [-0.46;0.20] 0.4407 -0.1257 [-0.46;0.20]
DLQI - Personal relationships	Week 24	0.039 [-0.33;0.41] 0.8356 0.0358 [-0.31;0.38]	-0.246 [-0.57;0.08] 0.1350 -0.2176 [-0.52;0.08]	-0.233 [-0.60;0.13] 0.2137 -0.2117 [-0.55;0.13]
DLQI - Treatment	Week 1	-0.024 [-0.22;0.17] 0.8115 -0.0341 [-0.33;0.26]	-0.150 [-0.32;0.02] 0.0815 -0.2117 [-0.46;0.04]	-0.161 [-0.36;0.03] 0.1054 -0.2322 [-0.52;0.06]
DLQI - Treatment	Week 2	-0.153 [-0.35;0.04] 0.1285 -0.2180 [-0.51;0.07]	-0.163 [-0.33;0.01] 0.0623 -0.2267 [-0.48;0.03]	-0.244 [-0.44;-0.05] 0.0156 -0.3479 [-0.64;-0.05]

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

Study Parameter group label Endpoint	Visit	Trt B vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt C vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]	Trt D vs. Trt A Treatment Difference [95% CI] p-value ^a Hedges' g [95% CI]
JAIN				
HEALTH OUTCOMES				
	Week 4	-0.180 [-0.39;0.03] 0.0863 -0.2519 [-0.55;0.05]	-0.204 [-0.38;-0.02] 0.0266 -0.2790 [-0.54;-0.02]	-0.373 [-0.58;-0.17] 0.0004 -0.5207 [-0.82;-0.22]
DLQI - Treatment	Week 8	-0.100 [-0.33;0.12] 0.3817 -0.1321 [-0.44;0.17]	-0.127 [-0.32;0.07] 0.2042 -0.1637 [-0.43;0.10]	-0.281 [-0.51;-0.06] 0.0143 -0.3678 [-0.67;-0.06]
DLQI - Treatment	Week 12	-0.205 [-0.42;0.01] 0.0630 -0.2931 [-0.61;0.03]	-0.082 [-0.27;0.11] 0.3905 -0.1132 [-0.39;0.16]	-0.258 [-0.47;-0.04] 0.0178 -0.3667 [-0.68;-0.05]
DLQI - Treatment	Week 16	-0.073 [-0.30;0.15] 0.5161 -0.1063 [-0.44;0.22]	-0.054 [-0.25;0.14] 0.5809 -0.0753 [-0.36;0.21]	-0.145 [-0.36;0.07] 0.1940 -0.2069 [-0.53;0.12]
DLQI - Treatment	Week 20	-0.141 [-0.38;0.09] 0.2397 -0.1972 [-0.54;0.14]	-0.078 [-0.28;0.13] 0.4537 -0.1057 [-0.40;0.19]	-0.087 [-0.32;0.14] 0.4606 -0.1202 [-0.45;0.21]
DLQI - Treatment	Week 24	-0.159 [-0.40;0.08] 0.1959 -0.2231 [-0.57;0.12]	-0.149 [-0.36;0.06] 0.1640 -0.2018 [-0.50;0.10]	-0.206 [-0.44;0.03] 0.0913 -0.2873 [-0.63;0.06]
CI: confidence interval; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; MMRM: mixed model for repeated measures. The MMRM model includes treatment, region, baseline disease severity (IGA), visit, and treatment-by-visit-interaction as fixed categorical effects and baseline and baseline-by-visit-interaction as fixed continuous effects. Secondary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation. a: p-value based on MMRM model. Trt A=PLACEBO; Trt B=BARICITINIB-1mg; Trt C=BARICITINIB-2mg; Trt D=BARICITINIB-4mg				

Sicherheit

Anhang 4-G-Tabelle 4-95: Anteil der Patienten mit jeglichen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)

Study Target Endpoint	Bari 1 mg + TCS Pat. with Events n/N (%)	Bari 2 mg + TCS Pat. with Events n/N (%)	Bari 4 mg + TCS Pat. with Events n/N (%)	Placebo + TCS Pat. with Events n/N (%)
JAIN				
Safety – Any Adverse Event				
Any AE	63/93 (67.74)	136/184 (73.91)	75/92 (81.52)	51/93 (54.84)
Mild	29/93 (31.18)	71/184 (38.59)	39/92 (42.39)	30/93 (32.26)
Moderate	27/93 (29.03)	59/184 (32.07)	31/92 (33.70)	16/93 (17.20)
Severe	7/93 (7.53)	6/184 (3.26)	5/92 (5.43)	5/93 (5.38)
Any related AE ^b	30/93 (32.26)	58/184 (31.52)	27/92 (29.35)	22/93 (23.66)
Mild	21/93 (22.58)	39/184 (21.20)	16/92 (17.39)	15/93 (16.13)
Moderate	8/93 (8.60)	18/184 (9.78)	8/92 (8.70)	5/93 (5.38)
Severe	1/93 (1.08)	1/184 (0.54)	3/92 (3.26)	2/93 (2.15)
Any SAE	5/93 (5.38)	4/184 (2.17)	6/92 (6.52)	2/93 (2.15)
Treatment discontinuation due to any AE	1/93 (1.08)	7/184 (3.80)	2/92 (2.17)	1/93 (1.08)
Bari 1 mg + TCS vs. Placebo + TCS				
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value ^a	OR [95%-CI] p-value ^a	RD [95%-CI] p-value ^a	
JAIN				
Safety – Any Adverse Event				
Any AE	1.24 [0.98; 1.56] 0.0739	1.72 [0.95; 3.12] 0.0751	0.129 [-0.010; 0.268] 0.0684	
Mild	0.97 [0.63; 1.47] 0.8748	0.95 [0.51; 1.76] 0.8763	-0.011 [-0.145; 0.123] 0.8748	
Moderate	1.69 [0.98; 2.92] 0.0610	1.94 [0.97; 3.90] 0.0617	0.118 [-0.002; 0.238] 0.0533	
Severe	1.40 [0.46; 4.25] 0.5528	1.40 [0.44; 4.39] 0.5689	0.022 [-0.049; 0.092] 0.5502	

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

Any related AE ^b	1.36 [0.85; 2.18] 0.1950	1.53 [0.80; 2.91] 0.1984	0.086 [-0.042; 0.214] 0.1892
Mild	1.40 [0.77; 2.54] 0.2693	1.50 [0.72; 3.12] 0.2754	0.065 [-0.049; 0.178] 0.2639
Moderate	1.60 [0.54; 4.71] 0.3936	1.60 [0.52; 4.90] 0.4105	0.032 [-0.041; 0.105] 0.3873
Severe	0.50 [0.05; 5.42] 0.5686	0.59 [0.08; 4.64] 0.6189	-0.011 [-0.047; 0.025] 0.5602
Any SAE	2.50 [0.50; 12.56] 0.2660	2.27 [0.49; 10.52] 0.2929	0.032 [-0.022; 0.087] 0.2460
Treatment discontinuation due to any AE	1.00 [0.06; 15.75] 1.0000	1.00 [0.10; 9.91] 1.0000	-0.000 [-0.030; 0.030] 1.0000
Bari 2 mg + TCS vs. Placebo + TCS			
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value ^a	OR [95%-CI] p-value ^a	RD [95%-CI] p-value ^a
JAIN			
Safety – Any Adverse Event			
Any AE	1.35 [1.10; 1.65] 0.0040	2.32 [1.38; 3.92] 0.0016	0.191 [0.071; 0.310] 0.0017
Mild	1.20 [0.85; 1.69] 0.3107	1.31 [0.78; 2.22] 0.3120	0.063 [-0.055; 0.181] 0.2940
Moderate	1.86 [1.14; 3.05] 0.0133	2.23 [1.20; 4.13] 0.0110	0.149 [0.046; 0.251] 0.0043
Severe	0.61 [0.19; 1.94] 0.3983	0.59 [0.18; 1.89] 0.3700	-0.021 [-0.074; 0.031] 0.4300
Any related AE ^b	1.33 [0.87; 2.03] 0.1832	1.47 [0.83; 2.60] 0.1845	0.079 [-0.031; 0.188] 0.1587
Mild	1.31 [0.77; 2.26] 0.3221	1.38 [0.72; 2.64] 0.3380	0.051 [-0.045; 0.146] 0.2972
Moderate	1.82 [0.70; 4.75] 0.2211	1.79 [0.66; 4.82] 0.2504	0.044 [-0.019; 0.107] 0.1691
Severe	0.25 [0.02; 2.75] 0.2588	0.30 [0.04; 2.32] 0.2481	-0.016 [-0.047; 0.015] 0.3148

Any SAE	1.01 [0.19; 5.42] 0.9899	0.91 [0.19; 4.40] 0.9091	0.000 [-0.036; 0.036] 0.9899
Treatment discontinuation due to any AE	3.54 [0.44; 28.33] 0.2339	2.61 [0.44; 15.45] 0.2916	0.027 [-0.007; 0.062] 0.1231
Study Target Endpoint	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	RR [95%-CI] p-value^a	OR [95%-CI] p-value^a	RD [95%-CI] p-value^a
JAIN			
Safety – Any Adverse Event			
Any AE	1.49 [1.21; 1.83] 0.0002	3.56 [1.83; 6.91] 0.0002	0.267 [0.138; 0.395] <.0001
Mild	1.31 [0.90; 1.92] 0.1575	1.54 [0.84; 2.80] 0.1599	0.101 [-0.037; 0.240] 0.1520
Moderate	1.96 [1.15; 3.33] 0.0129	2.41 [1.21; 4.78] 0.0122	0.165 [0.042; 0.288] 0.0088
Severe	1.01 [0.30; 3.38] 0.9860	1.01 [0.30; 3.44] 0.9855	0.001 [-0.065; 0.066] 0.9860
Any related AE ^b	1.24 [0.76; 2.01] 0.3822	1.33 [0.69; 2.57] 0.3872	0.057 [-0.070; 0.184] 0.3795
Mild	1.08 [0.57; 2.05] 0.8183	1.09 [0.51; 2.35] 0.8210	0.013 [-0.095; 0.120] 0.8182
Moderate	1.62 [0.55; 4.76] 0.3827	1.62 [0.53; 4.96] 0.3990	0.033 [-0.040; 0.107] 0.3767
Severe	1.52 [0.26; 8.86] 0.6441	1.43 [0.27; 7.51] 0.6715	0.011 [-0.036; 0.058] 0.6416
Any SAE	3.03 [0.63; 14.64] 0.1672	2.75 [0.62; 12.28] 0.1850	0.044 [-0.015; 0.102] 0.1426
Treatment discontinuation due to any AE	2.02 [0.19; 21.91] 0.5626	1.70 [0.22; 13.31] 0.6115	0.011 [-0.025; 0.047] 0.5545
AE: adverse event; Bari: baricitinib; CI: confidence interval n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; RD: risk difference; RR: risk ratio; SAE: serious adverse event; TCS: topical corticosteroids (background therapy and possibly rescue therapy).			
a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5.			
b: Possibly related to study drug as assessed by the investigator.			

Anhang 4-G-Tabelle 4-96: Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach SOC bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)

	Bari 1 mg + TCS	Bari 2 mg + TCS	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS
Study Target Endpoint	Pat. with Events n/N (%)	Pat. with Events n/N (%)	Pat. with Events n/N (%)	Pat. with Events n/N (%)
JAIN				
Safety – System Organ Class				
Infections and infestations ^b	45/93 (48.39)	90/184 (48.91)	56/92 (60.87)	34/93 (36.56)
Gastrointestinal disorders	13/93 (13.98)	29/184 (15.76)	20/92 (21.74)	11/93 (11.83)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11/93 (11.83)	26/184 (14.13)	17/92 (18.48)	9/93 (9.68)
General disorders and administration site conditions	13/93 (13.98)	17/184 (9.24)	12/92 (13.04)	5/93 (5.38)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15/93 (16.13)	23/184 (12.50)	11/92 (11.96)	8/93 (8.60)
Nervous system disorders	9/93 (9.68)	23/184 (12.50)	9/92 (9.78)	9/93 (9.68)
	Bari 1 mg + TCS vs. Placebo + TCS			
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value^a	OR [95%-CI] p-value^a	RD [95%-CI] p-value^a	
JAIN				
Safety – System Organ Class				
Infections and infestations ^b	1.32 [0.94; 1.86] 0.1063	1.62 [0.90; 2.91] 0.1074	0.118 [-0.023; 0.259] 0.1003	
Gastrointestinal disorders	1.18 [0.56; 2.50] 0.6623	1.20 [0.51; 2.81] 0.6696	0.022 [-0.075; 0.118] 0.6616	
Skin and subcutaneous tissue disorders	1.22 [0.53; 2.81] 0.6367	1.24 [0.50; 3.10] 0.6460	0.022 [-0.067; 0.110] 0.6357	
General disorders and administration site conditions	2.60 [0.97; 7.00] 0.0587	2.70 [0.95; 7.65] 0.0619	0.086 [0.002; 0.170] 0.0449	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1.87 [0.84; 4.21] 0.1275	1.99 [0.81; 4.86] 0.1333	0.075 [-0.019; 0.169] 0.1165	
Nervous system disorders	1.00 [0.42; 2.41] 1.0000	1.00 [0.39; 2.60] 1.0000	0.000 [-0.085; 0.085] 1.0000	

Study Target Endpoint	Bari 2 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	RR [95%-CI] p-value ^a	OR [95%-CI] p-value ^a	RD [95%-CI] p-value ^a
JAIN			
Safety – System Organ Class			
Infections and infestations ^b	1.34 [0.99; 1.82] 0.0620	1.65 [0.99; 2.75] 0.0544	0.124 [0.002; 0.245] 0.0465
Gastrointestinal disorders	1.33 [0.70; 2.55] 0.3850	1.36 [0.65; 2.84] 0.4113	0.039 [-0.045; 0.123] 0.3596
Skin and subcutaneous tissue disorders	1.46 [0.71; 2.99] 0.3000	1.49 [0.67; 3.28] 0.3254	0.045 [-0.034; 0.123] 0.2655
General disorders and administration site conditions	1.72 [0.65; 4.51] 0.2717	1.68 [0.62; 4.56] 0.3070	0.039 [-0.023; 0.101] 0.2225
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1.45 [0.68; 3.12] 0.3382	1.46 [0.64; 3.36] 0.3693	0.039 [-0.035; 0.113] 0.3043
Nervous system disorders	1.29 [0.62; 2.68] 0.4915	1.29 [0.58; 2.89] 0.5283	0.028 [-0.049; 0.105] 0.4712
Study Target Endpoint	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
	RR [95%-CI] p-value ^a	OR [95%-CI] p-value ^a	RD [95%-CI] p-value ^a
JAIN			
Safety – System Organ Class			
Infections and infestations ^b	1.66 [1.22; 2.28] 0.0015	2.67 [1.47; 4.84] 0.0012	0.243 [0.103; 0.383] 0.0006
Gastrointestinal disorders	1.84 [0.93; 3.62] 0.0780	2.03 [0.92; 4.48] 0.0800	0.099 [-0.008; 0.206] 0.0690
Skin and subcutaneous tissue disorders	1.91 [0.90; 4.06] 0.0931	2.06 [0.88; 4.84] 0.0965	0.088 [-0.011; 0.188] 0.0830
General disorders and administration site conditions	2.43 [0.89; 6.61] 0.0832	2.50 [0.87; 7.16] 0.0883	0.077 [-0.006; 0.159] 0.0692
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1.39 [0.59; 3.30] 0.4551	1.42 [0.55; 3.64] 0.4667	0.034 [-0.054; 0.121] 0.4520
Nervous system disorders	1.01 [0.42; 2.43] 0.9807	1.01 [0.39; 2.63] 0.9805	0.001 [-0.084; 0.086] 0.9807

Bari: baricitinib; CI: confidence interval n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; RD: risk difference; RR: risk ratio; TCS: topical corticosteroids (background therapy and possibly rescue therapy).

a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5.

b: Also includes infestation with other pathogens.

Anhang 4-G-Tabelle 4-97: Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach PT bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)

	Bari 1 mg + TCS	Bari 2 mg + TCS	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS
Study Target Endpoint	Pat. with Events n/N (%)	Pat. with Events n/N (%)	Pat. with Events n/N (%)	Pat. with Events n/N (%)
JAIN				
Safety – Preferred Term				
Nasopharyngitis	14/93 (15.05)	32/184 (17.39)	27/92 (29.35)	13/93 (13.98)
Influenza	3/93 (3.23)	10/184 (5.43)	10/92 (10.87)	2/93 (2.15)
Bari 1 mg + TCS vs. Placebo + TCS				
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value^a	OR [95%-CI] p-value^a	RD [95%-CI] p-value^a	
JAIN				
Safety – Preferred Term				
Nasopharyngitis	1.08 [0.54; 2.16] 0.8352	1.09 [0.48; 2.44] 0.8386	0.011 [-0.090; 0.112] 0.8351	
Influenza	1.50 [0.26; 8.77] 0.6527	1.42 [0.27; 7.43] 0.6812	0.011 [-0.036; 0.057] 0.6501	
Bari 2 mg + TCS vs. Placebo + TCS				
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value^a	OR [95%-CI] p-value^a	RD [95%-CI] p-value^a	
JAIN				
Safety – Preferred Term				
Nasopharyngitis	1.24 [0.69; 2.25] 0.4714	1.27 [0.64; 2.54] 0.4978	0.034 [-0.055; 0.123] 0.4536	
Influenza	2.53 [0.57; 11.30] 0.2250	2.20 [0.54; 9.01] 0.2721	0.033 [-0.011; 0.077] 0.1441	
Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS				
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value^a	OR [95%-CI] p-value^a	RD [95%-CI] p-value^a	
JAIN				
Safety – Preferred Term				

Nasopharyngitis	2.10 [1.16; 3.81] 0.0147	2.50 [1.20; 5.21] 0.0141	0.154 [0.037; 0.270] 0.0099
Influenza	5.05 [1.14; 22.44] 0.0331	4.66 [1.13; 19.24] 0.0335	0.087 [0.017; 0.157] 0.0148

Bari: baricitinib; CI: confidence interval n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; RD: risk difference; RR: risk ratio; TCS: topical corticosteroids (background therapy and possibly rescue therapy).

a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5.

Anhang 4-G-Tabelle 4-98: Anteil der Patienten mit unerwünschtem Ereignis nach AESI bis Woche 24 (Safety Population, alle Behandlungsarme)

Study Target Endpoint	Bari 1 mg + TCS Pat. with Events n/N (%)	Bari 2 mg + TCS Pat. with Events n/N (%)	Bari 4 mg + TCS Pat. with Events n/N (%)	Placebo + TCS Pat. with Events n/N (%)
JAIN				
Safety – Any adverse events				
Major Adverse-Cardiovascular Events	0/93 (0)	1/184 (0.54)	0/92 (0)	0/93 (0)
Hepatic events				
Treatment Discontinuation	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	1/93 (1.08)
Serious	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Hypersensitivity SMQ				
Any severity	11/93 (11.83)	22/184 (11.96)	19/92 (20.65)	11/93 (11.83)
Mild	6/93 (6.45)	14/184 (7.61)	11/92 (11.96)	7/93 (7.53)
Moderate	3/93 (3.23)	8/184 (4.35)	5/92 (5.43)	3/93 (3.23)
Severe	2/93 (2.15)	0/184 (0)	3/92 (3.26)	1/93 (1.08)
Serious	2/93 (2.15)	1/184 (0.54)	2/92 (2.17)	1/93 (1.08)
Angioedema SMQ				
Any severity	3/93 (3.23)	9/184 (4.89)	8/92 (8.70)	3/93 (3.23)
Mild	2/93 (2.15)	6/184 (3.26)	3/92 (3.26)	2/93 (2.15)
Moderate	1/93 (1.08)	3/184 (1.63)	5/92 (5.43)	1/93 (1.08)
Severe	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Serious	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Anaphylactic reaction SMQ				
Any severity	13/93 (13.98)	20/184 (10.87)	14/92 (15.22)	6/93 (6.45)
Mild	10/93 (10.75)	15/184 (8.15)	11/92 (11.96)	4/93 (4.30)
Moderate	2/93 (2.15)	5/184 (2.72)	3/92 (3.26)	2/93 (2.15)
Severe	1/93 (1.08)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)

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

Serious	1/93 (1.08)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Gastrointestinal perforation	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Venous and Pulmonary Artery Thromboembolic Events	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Arterial Thromboembolic Events				
Any severity	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Mild	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Moderate	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Severe	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Serious	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Malignancies	0/93 (0)	0/184 (0)	0/92 (0)	0/93 (0)
Bari 1 mg + TCS vs. Placebo + TCS				
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value ^a	OR [95%-CI] p-value ^a	RD [95%-CI] p-value ^a	
JAIN				
Safety – Any adverse events				
Major Adverse-Cardiovascular Events	n.e.	n.e.	n.e.	
Hepatic events				
Treatment Discontinuation	n.e.	n.e.	n.e.	
Serious	n.e.	n.e.	n.e.	
Hypersensitivity SMQ				
Any severity	1.00 [0.46; 2.19] 1.0000	1.00 [0.42; 2.40] 1.0000	0.000 [-0.093; 0.093] 1.0000	
Mild	0.86 [0.30; 2.45] 0.7739	0.86 [0.29; 2.57] 0.7825	-0.011 [-0.084; 0.063] 0.7736	
Moderate	1.00 [0.21; 4.83] 1.0000	1.00 [0.22; 4.56] 1.0000	-0.000 [-0.051; 0.051] 1.0000	
Severe	2.00 [0.18; 21.68] 0.5686	1.68 [0.22; 13.16] 0.6189	n.e.	
Serious	2.00 [0.18; 21.68] 0.5686	1.68 [0.22; 13.16] 0.6189	0.011 [-0.025; 0.047] 0.5602	

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

Angioedema SMQ			
Any severity	1.00 [0.21; 4.83] 1.0000	1.00 [0.22; 4.56] 1.0000	-0.000 [-0.051; 0.051] 1.0000
Mild	1.00 [0.14; 6.95] 1.0000	1.00 [0.17; 5.97] 1.0000	0.000 [-0.042; 0.042] 1.0000
Moderate	1.00 [0.06; 15.75] 1.0000	1.00 [0.10; 9.91] 1.0000	0.000 [-0.030; 0.030] 1.0000
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Anaphylactic reaction SMQ			
Any severity	2.17 [0.86; 5.46] 0.1009	2.26 [0.84; 6.07] 0.1065	0.075 [-0.011; 0.162] 0.0876
Mild	2.50 [0.81; 7.69] 0.1099	2.50 [0.79; 7.90] 0.1182	0.065 [-0.011; 0.140] 0.0929
Moderate	1.00 [0.14; 6.95] 1.0000	1.00 [0.17; 5.97] 1.0000	0.000 [-0.042; 0.042] 1.0000
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Gastrointestinal perforation	n.e.	n.e.	n.e.
Venous and Pulmonary Artery Thromboembolic Events	n.e.	n.e.	n.e.
Arterial Thromboembolic Events			
Any severity	n.e.	n.e.	n.e.
Mild	n.e.	n.e.	n.e.
Moderate	n.e.	n.e.	n.e.
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Any severity	n.e.	n.e.	n.e.
	Bari 2 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
Study Target Endpoint	RR [95%-CI] p-value ^a	OR [95%-CI] p-value ^a	RD [95%-CI] p-value ^a
JAIN			
Safety – Any adverse events			
Major Adverse-Cardiovascular Events	n.e.	n.e.	n.e.
Hepatic events			
Treatment Discontinuation	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.

Hypersensitivity SMQ			
Any severity	1.01 [0.51; 1.99] 0.9751	0.99 [0.46; 2.13] 0.9862	0.001 [-0.079; 0.082] 0.9751
Mild	1.01 [0.42; 2.42] 0.9806	0.98 [0.39; 2.47] 0.9672	0.001 [-0.065; 0.067] 0.9806
Moderate	1.35 [0.37; 4.96] 0.6535	1.25 [0.35; 4.46] 0.7362	0.011 [-0.035; 0.058] 0.6359
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	0.51 [0.03; 7.99] 0.6281	0.50 [0.05; 4.96] 0.5571	-0.005 [-0.029; 0.018] 0.6574
Angioedema SMQ			
Any severity	1.52 [0.42; 5.47] 0.5247	1.40 [0.40; 4.92] 0.6002	0.017 [-0.031; 0.064] 0.4924
Mild	1.52 [0.31; 7.37] 0.6058	1.33 [0.30; 5.90] 0.7049	0.011 [-0.028; 0.050] 0.5777
Moderate	1.52 [0.16; 14.38] 0.7168	1.19 [0.17; 8.26] 0.8609	0.006 [-0.022; 0.033] 0.6958
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Anaphylactic reaction SMQ			
Any severity	1.68 [0.70; 4.05] 0.2440	1.68 [0.67; 4.23] 0.2724	0.044 [-0.023; 0.111] 0.1975
Mild	1.90 [0.65; 5.55] 0.2434	1.82 [0.61; 5.39] 0.2801	0.039 [-0.019; 0.096] 0.1864
Moderate	1.26 [0.25; 6.39] 0.7772	1.12 [0.24; 5.14] 0.8827	0.006 [-0.032; 0.043] 0.7682
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Gastrointestinal perforation	n.e.	n.e.	n.e.
Venous and Pulmonary Artery Thromboembolic Events	n.e.	n.e.	n.e.
Arterial Thromboembolic Events			
Any severity	n.e.	n.e.	n.e.
Mild	n.e.	n.e.	n.e.
Moderate	n.e.	n.e.	n.e.

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

Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Malignancies	n.e.	n.e.	n.e.
	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS		
Study	RR	OR	RD
Target	[95%-CI]	[95%-CI]	[95%-CI]
Endpoint	p-value ^a	p-value ^a	p-value ^a
JAIN			
Safety – Any adverse events			
Major Adverse-Cardiovascular Events	n.e.	n.e.	n.e.
Hepatic events			
Treatment Discontinuation	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Hypersensitivity SMQ			
Any severity	1.75 [0.88; 3.46] 0.1104	1.90 [0.86; 4.23] 0.1139	0.088 [-0.017; 0.194] 0.1014
Mild	1.59 [0.64; 3.92] 0.3150	1.63 [0.61; 4.31] 0.3269	0.044 [-0.041; 0.130] 0.3086
Moderate	1.68 [0.41; 6.85] 0.4659	1.63 [0.41; 6.46] 0.4897	0.022 [-0.037; 0.081] 0.4601
Severe	3.03 [0.32; 28.62] 0.3327	2.41 [0.34; 16.87] 0.3751	n.e.
Serious	2.02 [0.19; 21.91] 0.5626	1.70 [0.22; 13.31] 0.6116	0.011 [-0.025; 0.047] 0.5545
Angioedema SMQ			
Any severity	2.70 [0.74; 9.84] 0.1335	2.60 [0.72; 9.42] 0.1453	0.055 [-0.013; 0.123] 0.1141
Mild	1.52 [0.26; 8.86] 0.6441	1.43 [0.27; 7.51] 0.6716	0.011 [-0.036; 0.058] 0.6416
Moderate	5.05 [0.60; 42.43] 0.1355	3.88 [0.62; 24.38] 0.1487	0.044 [-0.007; 0.094] 0.0929
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Anaphylactic reaction SMQ			
Any severity	2.36 [0.95; 5.87] 0.0651	2.49 [0.93; 6.62] 0.0683	0.088 [-0.001; 0.176] 0.0529

Mild	2.78 [0.92; 8.41] 0.0704	2.81 [0.90; 8.74] 0.0751	0.077 [-0.002; 0.155] 0.0546
Moderate	1.52 [0.26; 8.86] 0.6441	1.43 [0.27; 7.51] 0.6715	0.011 [-0.036; 0.058] 0.6416
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Gastrointestinal perforation	n.e.	n.e.	n.e.
Venous and Pulmonary Artery Thromboembolic Events	n.e.	n.e.	n.e.
Arterial Thromboembolic Events			
Any severity	n.e.	n.e.	n.e.
Mild	n.e.	n.e.	n.e.
Moderate	n.e.	n.e.	n.e.
Severe	n.e.	n.e.	n.e.
Serious	n.e.	n.e.	n.e.
Malignancies	n.e.	n.e.	n.e.

Bari: baricitinib; CI: confidence interval; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: number of patients with event; N: total number of patients in the analysis; n.e.: not evaluated; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio; SMQ: Standardized MedDRA Query; TCS: topical corticosteroids (background therapy and possibly rescue therapy).

a: RR, OR, RD, p-value and 95% CI were determined from generalized linear models (logistic regression for OR). For more details, see section 4.5.2.5.

Subgruppenanalysen

Anhang 4-G-Tabelle 4-99: EASI 75-Ansprechen in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - EASI-Ansprechen						
EASI 75						
Geschlecht						0,3797
Weiblich	13/35 (37,14)	7/44 (15,91)	2,33 [1,04; 5,22] 0,0389	3,00 [1,05; 8,55] 0,0398	0,212 [0,019; 0,405] 0,0312	
Männlich	16/57 (28,07)	12/49 (24,49)	1,15 [0,60; 2,18] 0,6778	1,19 [0,50; 2,83] 0,6895	0,036 [-0,132; 0,203] 0,6755	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,6970
< 25	13/43 (30,23)	11/45 (24,44)	1,24 [0,62; 2,45] 0,5435	1,33 [0,52; 3,38] 0,5525	0,058 [-0,128; 0,244] 0,5420	
≥ 25 bis < 30	9/30 (30,00)	5/29 (17,24)	1,74 [0,66; 4,58] 0,2615	1,97 [0,58; 6,66] 0,2765	0,128 [-0,086; 0,342] 0,2426	
≥ 30	7/19 (36,84)	3/18 (16,67)	2,21 [0,67; 7,26] 0,1910	2,66 [0,59; 12,04] 0,2048	0,202 [-0,075; 0,479] 0,1533	
Körpergewicht (kg)						0,2474
< 60	4/20 (20,00)	6/20 (30,00)	0,67 [0,22; 2,01] 0,4712	0,61 [0,15; 2,54] 0,4953	-0,100 [-0,367; 0,167] 0,4622	
≥ 60 bis < 100	21/57 (36,84)	12/64 (18,75)	1,96 [1,06; 3,63] 0,0308	2,47 [1,09; 5,63] 0,0307	0,181 [0,023; 0,338] 0,0244	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - EASI-Ansprechen						
EASI 75						
≥ 100	4/15 (26,67)	1/9 (11,11)	2,40 [0,32; 18,26] 0,3978	2,22 [0,26; 19,00] 0,4675	n.b.	
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,2013
3	19/45 (42,22)	12/43 (27,91)	1,51 [0,84; 2,73] 0,1687	1,85 [0,76; 4,51] 0,1729	0,143 [-0,054; 0,340] 0,1543	
4	10/47 (21,28)	7/50 (14,00)	1,52 [0,63; 3,66] 0,3512	1,62 [0,57; 4,62] 0,3628	0,073 [-0,079; 0,224] 0,3464	
Vortherapie mit TCNI						0,6648
Ja	19/56 (33,93)	14/62 (22,58)	1,50 [0,83; 2,71] 0,1749	1,74 [0,77; 3,91] 0,1800	0,113 [-0,048; 0,275] 0,1695	
Nein	8/32 (25,00)	5/28 (17,86)	1,40 [0,52; 3,79] 0,5077	1,48 [0,43; 5,09] 0,5315	0,071 [-0,135; 0,278] 0,4978	
Systemische Vortherapie						0,3777
Ja	22/71 (30,99)	17/76 (22,37)	1,39 [0,80; 2,39] 0,2403	1,55 [0,74; 3,22] 0,2455	0,086 [-0,056; 0,229] 0,2364	
Nein	7/21 (33,33)	2/17 (11,76)	2,83 [0,67; 11,90] 0,1550	3,21 [0,62; 16,61] 0,1648	0,216 [-0,038; 0,469] 0,0950	
Region						0,0172
Europa	20/64 (31,25)	7/65 (10,77)	2,90 [1,32; 6,38] 0,0081	3,59 [1,42; 9,11] 0,0070	0,205 [0,069; 0,341] 0,0032	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - EASI-Ansprechen						
EASI 75						
Andere	9/28 (32,14)	12/28 (42,86)	0,75 [0,38; 1,49] 0,4121	0,64 [0,22; 1,91] 0,4261	-0,107 [-0,359; 0,145] 0,4047	
<p>Bari: Baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p>						

Anhang 4-G-Tabelle 4-100: EASI 90-Ansprechen in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - EASI-Ansprechen						
EASI 90						
Geschlecht						0,5178
Weiblich	5/35 (14,29)	5/44 (11,36)	1,26 [0,40; 4,00] 0,6984	1,30 [0,36; 4,70] 0,6942	0,029 [-0,120; 0,178] 0,7009	
Männlich	6/57 (10,53)	2/49 (4,08)	2,58 [0,55; 12,20] 0,2322	2,40 [0,52; 11,03] 0,2611	0,064 [-0,033; 0,161] 0,1930	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,9570
< 25	7/43 (16,28)	5/45 (11,11)	1,47 [0,50; 4,27] 0,4837	1,51 [0,46; 5,03] 0,4992	0,052 [-0,092; 0,195] 0,4804	
≥ 25 bis < 30	2/30 (6,67)	1/29 (3,45)	1,93 [0,19; 20,18] 0,5817	1,67 [0,20; 13,96] 0,6374	0,032 [-0,079; 0,143] 0,5707	
≥ 30	2/19 (10,53)	1/18 (5,56)	1,89 [0,19; 19,13] 0,5880	1,67 [0,19; 14,85] 0,6471	0,050 [-0,124; 0,224] 0,5753	
Körpergewicht (kg)						0,7740
< 60	2/20 (10,00)	3/20 (15,00)	0,67 [0,12; 3,57] 0,6359	0,68 [0,11; 4,06] 0,6683	-0,050 [-0,254; 0,154] 0,6316	
≥ 60 bis < 100	8/57 (14,04)	4/64 (6,25)	2,25 [0,71; 7,06] 0,1665	2,31 [0,69; 7,76] 0,1762	0,078 [-0,030; 0,186] 0,1574	
≥ 100	1/15 (6,67)	0/9 (0)	n.b.	1,97 [0,06; 62,80] 0,7022	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - EASI-Ansprechen						
EASI 90						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,3603
3	8/45 (17,78)	5/43 (11,63)	1,53 [0,54; 4,31] 0,4220	1,59 [0,49; 5,14] 0,4417	0,061 [-0,086; 0,209] 0,4128	
4	3/47 (6,38)	2/50 (4,00)	1,60 [0,28; 9,13] 0,5995	1,53 [0,28; 8,27] 0,6240	0,024 [-0,065; 0,112] 0,5977	
Vortherapie mit TCNI						0,7233
Ja	6/56 (10,71)	6/62 (9,68)	1,11 [0,38; 3,24] 0,8524	1,12 [0,35; 3,57] 0,8496	0,010 [-0,099; 0,120] 0,8527	
Nein	4/32 (12,50)	1/28 (3,57)	3,50 [0,42; 29,51] 0,2494	2,90 [0,41; 20,44] 0,2861	0,089 [-0,044; 0,223] 0,1903	
Systemische Vortherapie						0,1082
Ja	6/71 (8,45)	7/76 (9,21)	0,92 [0,32; 2,60] 0,8713	0,92 [0,30; 2,79] 0,8824	-0,008 [-0,099; 0,084] 0,8710	
Nein	5/21 (23,81)	0/17 (0)	n.b.	11,67 [0,55; 248,3] 0,1152	n.b.	
Region						n.b.
Europa	7/64 (10,94)	2/65 (3,08)	n.b.	n.b.	n.b.	
Andere	4/28 (14,29)	5/28 (17,86)	n.b.	n.b.	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - EASI-Ansprechen						
EASI 90						
<p>Bari: Baricitinib; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p>						

Anhang 4-G-Tabelle 4-101: SCORAD 75-Ansprechen in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - SCORAD-Ansprechen						
SCORAD 75						
Geschlecht						n.b.
Weiblich	4/35 (11,43)	2/44 (4,55)	n.b.	n.b.	n.b.	
Männlich	6/57 (10,53)	2/49 (4,08)	n.b.	n.b.	n.b.	
Body Mass Index (kg/m ²)						n.b.
< 25	4/43 (9,30)	2/45 (4,44)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 25 bis < 30	3/30 (10,00)	1/29 (3,45)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 30	3/19 (15,79)	1/18 (5,56)	n.b.	n.b.	n.b.	
Körpergewicht (kg)						n.b.
< 60	2/20 (10,00)	1/20 (5,00)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 60 bis < 100	7/57 (12,28)	3/64 (4,69)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 100	1/15 (6,67)	0/9 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Krankheitsschwere (IGA Score)						n.b.
3	6/45 (13,33)	2/43 (4,65)	n.b.	n.b.	n.b.	
4	4/47 (8,51)	2/50 (4,00)	n.b.	n.b.	n.b.	
Vortherapie mit TCNI						n.b.

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - SCORAD-Ansprechen						
SCORAD 75						
Ja	5/56 (8,93)	3/62 (4,84)	n.b.	n.b.	n.b.	
Nein	4/32 (12,50)	1/28 (3,57)	n.b.	n.b.	n.b.	
Systemische Vortherapie						0,4797
Ja	8/71 (11,27)	4/76 (5,26)	2,14 [0,67; 6,80] 0,1968	2,16 [0,65; 7,16] 0,2091	0,060 [-0,029; 0,149] 0,1863	
Nein	2/21 (9,52)	0/17 (0)	n.b.	4,49 [0,18; 109,1] 0,3565	n.b.	
Region						n.b.
Europa	7/64 (10,94)	1/65 (1,54)	n.b.	n.b.	n.b.	
Andere	3/28 (10,71)	3/28 (10,71)	n.b.	n.b.	n.b.	
<p>Bari: Baricitinib; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p>						

Anhang 4-G-Tabelle 4-102: Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 nach Subgruppe (POEM Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Patientenberichtete Symptomatik						
Verbesserung des POEM Scores ($\geq 4,0$)						
Geschlecht						0,6459
Weiblich	24/34 (70,59)	13/43 (30,23)	2,33 [1,41; 3,86] 0,0010	5,27 [1,98; 14,03] 0,0009	0,404 [0,198; 0,609] 0,0001	
Männlich	33/57 (57,89)	18/49 (36,73)	1,58 [1,03; 2,42] 0,0377	2,33 [1,06; 5,09] 0,0343	0,212 [0,025; 0,398] 0,0259	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,4858
< 25	27/43 (62,79)	13/45 (28,89)	2,17 [1,30; 3,63] 0,0030	4,01 [1,65; 9,77] 0,0022	0,339 [0,143; 0,535] 0,0007	
≥ 25 bis < 30	17/29 (58,62)	7/29 (24,14)	2,43 [1,19; 4,96] 0,0149	4,20 [1,37; 12,86] 0,0119	0,345 [0,107; 0,582] 0,0044	
≥ 30	13/19 (68,42)	10/17 (58,82)	1,16 [0,70; 1,92] 0,5547	1,48 [0,38; 5,78] 0,5699	0,096 [-0,218; 0,410] 0,5488	
Körpergewicht (kg)						0,6616
< 60	11/20 (55,00)	6/20 (30,00)	1,83 [0,84; 3,99] 0,1268	2,70 [0,74; 9,85] 0,1323	0,250 [-0,046; 0,546] 0,0983	
≥ 60 bis < 100	36/56 (64,29)	21/64 (32,81)	1,96 [1,31; 2,93] 0,0010	3,60 [1,69; 7,66] 0,0009	0,315 [0,144; 0,485] 0,0003	
≥ 100	10/15 (66,67)	4/8 (50,00)	1,33 [0,61; 2,91] 0,4697	1,91 [0,33; 10,97] 0,4685	0,167 [-0,254; 0,587] 0,4374	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Patientenberichtete Symptomatik						
Verbesserung des POEM Scores (≥ 4,0)						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,5822
3	29/45 (64,44)	16/42 (38,10)	1,69 [1,09; 2,63] 0,0199	2,87 [1,20; 6,86] 0,0176	0,263 [0,061; 0,466] 0,0109	
4	28/46 (60,87)	15/50 (30,00)	2,03 [1,25; 3,29] 0,0041	3,53 [1,52; 8,21] 0,0034	0,309 [0,119; 0,498] 0,0014	
Vortherapie mit TCNI						0,6433
Ja	31/56 (55,36)	20/62 (32,26)	1,72 [1,12; 2,64] 0,0140	2,56 [1,21; 5,41] 0,0137	0,231 [0,056; 0,406] 0,0095	
Nein	24/32 (75,00)	10/27 (37,04)	2,02 [1,19; 3,44] 0,0092	4,80 [1,58; 14,59] 0,0056	0,380 [0,144; 0,616] 0,0016	
Systemische Vortherapie						0,7265
Ja	45/70 (64,29)	24/75 (32,00)	2,01 [1,38; 2,92] 0,0002	3,75 [1,89; 7,46] 0,0002	0,323 [0,169; 0,477] <,0001	
Nein	12/21 (57,14)	7/17 (41,18)	1,39 [0,70; 2,73] 0,3437	1,84 [0,50; 6,72] 0,3548	0,160 [-0,156; 0,475] 0,3212	
Region						0,0140
Europa	43/63 (68,25)	16/64 (25,00)	2,73 [1,73; 4,31] <,0001	6,24 [2,88; 13,51] <,0001	0,433 [0,276; 0,589] <,0001	
Andere	14/28 (50,00)	15/28 (53,57)	0,93 [0,56; 1,55] 0,7893	0,87 [0,31; 2,49] 0,7963	-0,036 [-0,297; 0,226] 0,7890	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Patientenberichtete Symptomatik						
Verbesserung des POEM Scores (≥ 4,0)						
<p>Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; POEM: Patient Oriented Eczema Measure; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>POEM Population beinhaltet Patienten der ITT Population, welche einen POEM Score ≥ 4,0 zu Baseline aufweisen.</p>						

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Veränderung des ADSS (Item 2) für die Häufigkeit des nächtlichen Aufwachens wegen Juckreiz von Baseline bis Woche 24 in RCT JAIN mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Subgruppe (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
JAIN					
Morbidität - Schlafstörungen					
ADSS (Item 2)					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^b : 0,9217					
Weiblich	33 2,07 (1,94)	23 -1,55 (0,19)	44 1,82 (1,32)	22 -0,83 (0,19)	-0,73 [-1,26; -0,19] 0,008 -0,794 [-1,390; -0,197]
Männlich	57 2,16 (1,72)	44 -1,36 (0,18)	49 1,45 (1,85)	24 -0,87 (0,22)	-0,49 [-1,06; 0,08] 0,090 -0,420 [-0,923; 0,082]
Body Mass Index (kg/m ²): p-Wert der Interaktion ^b : 0,0798					
< 25	42 2,11 (1,57)	29 -1,37 (0,21)	45 1,63 (1,96)	21 -0,72 (0,22)	-0,66 [-1,26; -0,05] 0,035 -0,591 [-1,155; -0,026]
≥ 25 bis < 30	29 1,90 (1,94)	23 -1,21 (0,24)	29 1,46 (1,29)	14 -0,68 (0,27)	-0,53 [-1,25; 0,19] 0,144 -0,478 [-1,137; 0,181]

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
≥ 30	19 2,51 (2,05)	15 -2,00 (0,26)	18 1,84 (1,25)	11 -1,25 (0,29)	-0,75 [-1,54; 0,04] 0,063 -0,722 [-1,499; 0,055]
Körpergewicht (kg): p-Wert der Interaktion ^b : 0,2585					
< 60	19 2,47 (2,08)	15 -1,33 (0,21)	20 1,51 (1,52)	9 -0,95 (0,24)	-0,38 [-1,03; 0,26] 0,240 -0,478 [-1,286; 0,331]
≥ 60 bis < 100	56 1,98 (1,76)	39 -1,24 (0,19)	64 1,64 (1,74)	31 -0,74 (0,20)	-0,50 [-1,05; 0,05] 0,074 -0,428 [-0,905; 0,049]
≥ 100	15 2,24 (1,57)	13 -1,82 (0,21)	9 1,81 (1,07)	6 -1,25 (0,31)	-0,57 [-1,32; 0,18] 0,131 -0,722 [-1,672; 0,228]
Krankheitsschwere (IGA Score): p-Wert der Interaktion ^b : 0,1577					
3	45 1,55 (1,70)	35 -1,09 (0,17)	43 1,53 (1,92)	22 -0,43 (0,20)	-0,66 [-1,17; -0,15] 0,011 -0,684 [-1,232; -0,136]

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
4	45 2,70 (1,72)	32 -1,75 (0,22)	50 1,71 (1,34)	24 -1,12 (0,24)	-0,63 [-1,29; 0,02] 0,056 -0,515 [-1,053; 0,023]
Vorthherapie mit TCNI: p-Wert der Interaktion ^b : 0,1639					
Ja	56 1,92 (1,68)	41 -1,14 (0,16)	62 1,71 (1,84)	31 -0,67 (0,17)	-0,47 [-0,93; -0,01] 0,044 -0,478 [-0,951; -0,005]
Nein	31 2,49 (1,94)	24 -1,88 (0,31)	28 1,42 (1,04)	13 -1,27 (0,36)	-0,61 [-1,54; 0,33] 0,200 -0,416 [-1,082; 0,251]
Systemische Vorthherapie: p-Wert der Interaktion ^b : 0,1159					
Ja	69 2,45 (1,81)	52 -1,62 (0,17)	76 1,72 (1,70)	33 -0,83 (0,19)	-0,79 [-1,31; -0,28] 0,003 -0,659 [-1,106; -0,212]
Nein	21 1,08 (1,28)	15 -0,87 (0,17)	17 1,18 (1,22)	13 -0,69 (0,18)	-0,19 [-0,68; 0,31] 0,456 -0,276 [-1,000; 0,449]
Region: p-Wert der Interaktion ^b : 0,9406					

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
Europa	63 2,11 (1,63)	48 -1,47 (0,14)	65 1,72 (1,35)	23 -0,74 (0,19)	-0,72 [-1,18; -0,26] 0,002 -0,762 [-1,275; -0,250]
Andere	27 2,17 (2,16)	19 -1,29 (0,32)	28 1,40 (2,15)	23 -0,88 (0,31)	-0,42 [-1,30; 0,47] 0,352 -0,283 [-0,882; 0,316]

ADSS: Atopic Dermatitis Sleep Scale; Bari: Baricitinib; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten in Woche 24; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).

a: LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.5.

b: Interaktions-p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.5.

Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Veränderung des PGI-S-AD für patientenberichtete Krankheitsschwere von Baseline bis Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
JAIN					
Morbidität - Patientenberichtete Krankheitsschwere					
PGI-S-AD					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^b : 0,6147					
Weiblich	33 4,04 (0,81)	23 -1,38 (0,17)	44 4,02 (0,69)	22 -0,65 (0,16)	-0,73 [-1,20; -0,27] 0,002 -0,912 [-1,515; -0,309]
Männlich	57 3,96 (0,92)	44 -0,93 (0,12)	49 4,07 (0,78)	24 -0,56 (0,15)	-0,36 [-0,74; 0,01] 0,059 -0,471 [-0,974; 0,033]
Body Mass Index (kg/m ²): p-Wert der Interaktion ^b : 0,0872					
< 25	42 4,14 (0,92)	29 -1,24 (0,14)	45 4,03 (0,67)	21 -0,30 (0,15)	-0,94 [-1,35; -0,54] <,001 -1,280 [-1,886; -0,675]

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
≥ 25 bis < 30	29 3,85 (0,79)	23 -0,90 (0,18)	29 4,10 (0,75)	14 -0,82 (0,21)	-0,08 [-0,63; 0,47] 0,768 -0,096 [-0,747; 0,554]
≥ 30	19 3,87 (0,91)	15 -1,07 (0,22)	18 3,98 (0,91)	11 -0,85 (0,24)	-0,22 [-0,87; 0,43] 0,502 -0,255 [-1,012; 0,501]
Körpergewicht (kg): p-Wert der Interaktion ^b : 0,3663					
< 60	19 4,06 (0,88)	15 -1,20 (0,19)	20 4,18 (0,56)	9 -0,44 (0,22)	-0,76 [-1,34; -0,19] 0,010 -1,043 [-1,890; -0,195]
≥ 60 bis < 100	56 4,00 (0,89)	39 -1,13 (0,13)	64 4,02 (0,74)	31 -0,68 (0,13)	-0,45 [-0,81; -0,09] 0,015 -0,583 [-1,065; -0,102]
≥ 100	15 3,85 (0,88)	13 -0,82 (0,26)	9 3,96 (1,06)	6 -0,73 (0,35)	-0,10 [-0,97; 0,78] 0,826 -0,101 [-1,026; 0,823]
Krankheitsschwere (IGA Score): p-Wert der Interaktion ^b : 0,9494					

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
3	45 3,67 (0,89)	35 -1,01 (0,13)	43 3,80 (0,79)	22 -0,51 (0,15)	-0,49 [-0,89; -0,10] 0,015 -0,657 [-1,204; -0,110]
4	45 4,31 (0,75)	32 -1,17 (0,14)	50 4,26 (0,62)	24 -0,69 (0,16)	-0,48 [-0,90; -0,06] 0,024 -0,608 [-1,149; -0,067]
Vorthherapie mit TCNI: p-Wert der Interaktion ^b : 0,3881					
Ja	56 3,85 (0,93)	41 -1,12 (0,12)	62 4,08 (0,68)	31 -0,62 (0,13)	-0,50 [-0,85; -0,16] 0,005 -0,675 [-1,154; -0,195]
Nein	31 4,23 (0,76)	24 -1,05 (0,18)	28 4,04 (0,78)	13 -0,62 (0,23)	-0,43 [-1,00; 0,15] 0,142 -0,482 [-1,151; 0,188]
Systemische Vorthherapie: p-Wert der Interaktion ^b : 0,8998					
Ja	69 4,07 (0,85)	52 -1,13 (0,11)	76 4,04 (0,74)	33 -0,72 (0,12)	-0,42 [-0,74; -0,09] 0,013 -0,545 [-0,989; -0,102]

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
Nein	21 3,72 (0,95)	15 -0,93 (0,21)	17 4,08 (0,75)	13 -0,22 (0,23)	-0,71 [-1,34; -0,09] 0,025 -0,846 [-1,598; -0,093]
Region: p-Wert der Interaktion ^b : 0,5075					
Europa	63 4,02 (0,84)	48 -1,17 (0,12)	65 3,98 (0,78)	23 -0,55 (0,15)	-0,62 [-1,00; -0,24] 0,001 -0,787 [-1,300; -0,273]
Andere	27 3,93 (0,98)	19 -0,92 (0,17)	28 4,20 (0,62)	23 -0,69 (0,16)	-0,22 [-0,70; 0,25] 0,352 -0,284 [-0,883; 0,315]
<p>Bari: Baricitinib; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten in Woche 24; PGI-S-AD: Patient Global Impression of Severity – Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.</p>					

Anhang 4-G-Tabelle 4-105: Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 nach Subgruppe (Itch NRS Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Juckreiz						
Reduktion des Itch NRS Scores ($\geq 4,0$)						
Geschlecht						0,2842
Weiblich	11/28 (39,29)	5/40 (12,50)	3,14 [1,23; 8,05] 0,0170	4,24 [1,30; 13,85] 0,0167	0,268 [0,060; 0,476] 0,0116	
Männlich	14/48 (29,17)	4/45 (8,89)	3,28 [1,17; 9,23] 0,0243	3,88 [1,21; 12,40] 0,0223	0,203 [0,050; 0,356] 0,0094	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,0588 ^c
< 25	10/38 (26,32)	1/41 (2,44)	10,79 [1,45; 80,34] 0,0202	9,95 [1,65; 60,12] 0,0123	0,239 [0,091; 0,387] 0,0015	
≥ 25 bis < 30	12/23 (52,17)	4/27 (14,81)	3,52 [1,31; 9,44] 0,0123	5,68 [1,53; 21,10] 0,0095	0,374 [0,129; 0,618] 0,0027	
≥ 30	3/15 (20,00)	4/16 (25,00)	0,80 [0,21; 3,00] 0,7406	0,78 [0,15; 4,06] 0,7657	-0,050 [-0,343; 0,243] 0,7382	
Körpergewicht (kg)						0,8465 ^c
< 60	6/18 (33,33)	1/20 (5,00)	6,67 [0,89; 50,20] 0,0655	6,76 [0,95; 48,02] 0,0561	0,283 [0,046; 0,521] 0,0195	
≥ 60 bis < 100	16/46 (34,78)	6/57 (10,53)	3,30 [1,41; 7,76] 0,0061	4,29 [1,54; 11,91] 0,0052	0,243 [0,084; 0,402] 0,0028	
≥ 100	3/12 (25,00)	2/8 (25,00)	1,00 [0,21; 4,71] 1,0000	0,96 [0,13; 7,12] 0,9665	0,000 [-0,387; 0,387] 1,0000	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Juckreiz						
Reduktion des Itch NRS Scores (≥ 4,0)						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,3611
3	13/35 (37,14)	5/38 (13,16)	2,82 [1,12; 7,11] 0,0276	3,65 [1,17; 11,44] 0,0260	0,240 [0,047; 0,433] 0,0148	
4	12/41 (29,27)	4/47 (8,51)	3,44 [1,20; 9,84] 0,0213	4,10 [1,25; 13,44] 0,0199	0,208 [0,047; 0,368] 0,0113	
Vortherapie mit TCNI						0,2926
Ja	16/45 (35,56)	4/57 (7,02)	5,07 [1,82; 14,10] 0,0019	6,65 [2,11; 20,91] 0,0012	0,285 [0,131; 0,440] 0,0003	
Nein	9/29 (31,03)	5/26 (19,23)	1,61 [0,62; 4,20] 0,3268	1,81 [0,53; 6,22] 0,3453	0,118 [-0,108; 0,345] 0,3071	
Systemische Vortherapie						0,5428
Ja	21/60 (35,00)	6/69 (8,70)	4,02 [1,74; 9,31] 0,0011	5,32 [2,02; 14,03] 0,0007	0,263 [0,125; 0,401] 0,0002	
Nein	4/16 (25,00)	3/16 (18,75)	1,33 [0,35; 5,03] 0,6709	1,39 [0,27; 7,19] 0,6955	0,062 [-0,223; 0,348] 0,6680	
Region						0,0044
Europa	21/54 (38,89)	5/58 (8,62)	4,51 [1,83; 11,12] 0,0011	6,24 [2,21; 17,67] 0,0006	0,303 [0,154; 0,451] <,0001	
Andere	4/22 (18,18)	4/27 (14,81)	1,23 [0,35; 4,35] 0,7513	1,27 [0,29; 5,53] 0,7500	0,034 [-0,176; 0,243] 0,7529	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Juckreiz						
Reduktion des Itch NRS Scores (≥ 4,0)						
<p>Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputatin; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Itch NRS Population beinhaltet Patienten aus der ITT Population, welche einen Itch NRS Score ≥ 4,0 zu Baseline aufweisen.</p>						

Anhang 4-G-Tabelle 4-106: Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$) in Woche 24 nach Subgruppe (Skin Pain NRS Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Hautschmerzen						
Reduktion des Skin Pain NRS Scores ($\geq 4,0$)						
Geschlecht						0,1905
Weiblich	10/27 (37,04)	5/35 (14,29)	2,59 [1,00; 6,70] 0,0491	3,33 [1,00; 11,12] 0,0508	0,228 [0,012; 0,443] 0,0389	
Männlich	13/43 (30,23)	6/43 (13,95)	2,17 [0,91; 5,17] 0,0816	2,55 [0,88; 7,39] 0,0838	0,163 [-0,009; 0,335] 0,0635	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,1384
< 25	11/34 (32,35)	1/36 (2,78)	11,65 [1,59; 85,44] 0,0157	11,59 [1,91; 70,41] 0,0078	0,296 [0,130; 0,462] 0,0005	
≥ 25 bis < 30	8/22 (36,36)	5/26 (19,23)	1,89 [0,72; 4,95] 0,1945	2,29 [0,63; 8,31] 0,2072	0,171 [-0,080; 0,423] 0,1822	
≥ 30	4/14 (28,57)	5/15 (33,33)	0,86 [0,29; 2,56] 0,7825	0,82 [0,17; 3,90] 0,8013	-0,048 [-0,384; 0,288] 0,7812	
Körpergewicht (kg)						0,3190
< 60	6/15 (40,00)	1/17 (5,88)	6,80 [0,92; 50,24] 0,0603	7,53 [1,01; 55,88] 0,0485	0,341 [0,069; 0,613] 0,0139	
≥ 60 bis < 100	13/45 (28,89)	7/53 (13,21)	2,19 [0,96; 5,01] 0,0641	2,58 [0,94; 7,06] 0,0661	0,157 [-0,004; 0,318] 0,0559	
≥ 100	4/10 (40,00)	3/8 (37,50)	1,07 [0,33; 3,45] 0,9141	1,09 [0,16; 7,27] 0,9307	0,025 [-0,427; 0,477] 0,9138	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Hautschmerzen						
Reduktion des Skin Pain NRS Scores (≥ 4,0)						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,2676
3	13/34 (38,24)	5/36 (13,89)	2,75 [1,10; 6,90] 0,0307	3,60 [1,14; 11,35] 0,0290	0,243 [0,045; 0,442] 0,0163	
4	10/36 (27,78)	6/42 (14,29)	1,94 [0,78; 4,83] 0,1516	2,23 [0,73; 6,77] 0,1588	0,135 [-0,046; 0,315] 0,1431	
Vortherapie mit TCNI						0,2208
Ja	14/43 (32,56)	5/52 (9,62)	3,39 [1,33; 8,65] 0,0108	4,25 [1,42; 12,69] 0,0096	0,229 [0,068; 0,391] 0,0053	
Nein	8/26 (30,77)	6/24 (25,00)	1,23 [0,50; 3,03] 0,6517	1,31 [0,38; 4,48] 0,6697	0,058 [-0,190; 0,306] 0,6484	
Systemische Vortherapie						0,8213
Ja	17/54 (31,48)	8/64 (12,50)	2,52 [1,18; 5,38] 0,0170	3,10 [1,23; 7,83] 0,0165	0,190 [0,042; 0,338] 0,0120	
Nein	6/16 (37,50)	3/14 (21,43)	1,75 [0,53; 5,73] 0,3550	2,03 [0,41; 10,05] 0,3835	0,161 [-0,159; 0,481] 0,3251	
Region						0,1645
Europa	16/49 (32,65)	6/54 (11,11)	2,94 [1,25; 6,91] 0,0135	3,68 [1,33; 10,18] 0,0122	0,215 [0,060; 0,371] 0,0067	
Andere	7/21 (33,33)	5/24 (20,83)	1,60 [0,60; 4,29] 0,3506	1,83 [0,49; 6,88] 0,3685	0,125 [-0,134; 0,384] 0,3441	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Hautschmerzen						
Reduktion des Skin Pain NRS Scores (≥ 4,0)						
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numeric Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Skin Pain Population beinhaltet Patienten aus der ITT Population mit einem Skin Pain NRS Score für Hautschmerzen ≥ 4,0 zu Baseline.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-107: Erreichen eines HADS Subscores für ängstliche Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 nach Subgruppe (HADS Anxiety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Ängstliche Symptomatik						
Erreichen eines HADS Subscores für Angst von < 8,0						
Geschlecht						0,4641
Weiblich	12/18 (66,67)	4/18 (22,22)	3,00 [1,19; 7,56] 0,0198	6,20 [1,44; 26,66] 0,0143	0,444 [0,154; 0,735] 0,0027	
Männlich	5/16 (31,25)	3/18 (16,67)	1,87 [0,53; 6,63] 0,3293	2,12 [0,43; 10,35] 0,3539	0,146 [-0,139; 0,431] 0,3159	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,6669
< 25	9/18 (50,00)	3/18 (16,67)	3,00 [0,97; 9,30] 0,0571	4,43 [0,98; 20,01] 0,0531	0,333 [0,045; 0,621] 0,0233	
≥ 25 bis < 30	6/12 (50,00)	3/10 (30,00)	1,67 [0,55; 5,02] 0,3640	2,14 [0,37; 12,29] 0,3925	0,200 [-0,201; 0,601] 0,3282	
≥ 30	2/4 (50,00)	1/7 (14,29)	3,50 [0,45; 27,52] 0,2338	4,33 [0,28; 66,31] 0,2923	0,357 [-0,197; 0,911] 0,2067	
Körpergewicht (kg)						n.b.
< 60	6/11 (54,55)	2/14 (14,29)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 60 bis < 100	11/21 (52,38)	4/17 (23,53)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 100	0/2 (0)	1/5 (20,00)	n.b.	n.b.	n.b.	
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,0391

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Ängstliche Symptomatik						
Erreichen eines HADS Subscores für Angst von < 8,0						
3	10/14 (71,43)	1/15 (6,67)	10,71 [1,57; 73,25] 0,0156	22,55 [2,82; 180,3] 0,0033	0,648 [0,379; 0,916] <,0001	
4	7/20 (35,00)	6/21 (28,57)	1,22 [0,50; 3,02] 0,6593	1,32 [0,36; 4,91] 0,6738	0,064 [-0,220; 0,349] 0,6580	
Vortherapie mit TCNI						0,2468
Ja	10/21 (47,62)	6/21 (28,57)	1,67 [0,74; 3,75] 0,2173	2,18 [0,61; 7,75] 0,2296	0,190 [-0,098; 0,479] 0,1949	
Nein	7/13 (53,85)	1/14 (7,14)	7,54 [1,07; 53,23] 0,0428	10,38 [1,33; 81,32] 0,0259	0,467 [0,164; 0,770] 0,0025	
Systemische Vortherapie						0,9944
Ja	12/26 (46,15)	6/31 (19,35)	2,38 [1,04; 5,47] 0,0401	3,38 [1,05; 10,86] 0,0406	0,268 [0,031; 0,505] 0,0265	
Nein	5/8 (62,50)	1/5 (20,00)	3,12 [0,50; 19,55] 0,2232	4,71 [0,40; 55,94] 0,2192	0,425 [-0,060; 0,910] 0,0861	
Region						0,5454
Europa	12/23 (52,17)	5/29 (17,24)	3,03 [1,24; 7,36] 0,0146	4,84 [1,39; 16,85] 0,0131	0,349 [0,103; 0,595] 0,0054	
Andere	5/11 (45,45)	2/7 (28,57)	1,59 [0,42; 6,07] 0,4965	1,86 [0,25; 13,62] 0,5406	0,169 [-0,277; 0,614] 0,4577	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Ängstliche Symptomatik						
Erreichen eines HADS Subscores für Angst von < 8,0						
Bari: Baricitinib; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA: Investigator’s Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt. Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Angst $\geq 8,0$ zu Baseline (HADS Anxiety Population).						

Anhang 4-G-Tabelle 4-108: Erreichen eines HADS Subscores für depressive Symptomatik von < 8,0 in Woche 24 nach Subgruppe (HADS Depression Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Depressive Symptomatik						
Erreichen eines HADS Subscores für Depression von < 8,0						
Geschlecht						0,3925
Weiblich	8/11 (72,73)	4/13 (30,77)	2,36 [0,97; 5,77] 0,0588	5,13 [0,90; 29,36] 0,0664	0,420 [0,056; 0,783] 0,0237	
Männlich	7/14 (50,00)	4/16 (25,00)	2,00 [0,74; 5,42] 0,1731	2,78 [0,60; 12,79] 0,1896	0,250 [-0,087; 0,587] 0,1460	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,8479 ^c
< 25	8/15 (53,33)	4/15 (26,67)	2,00 [0,76; 5,24] 0,1585	2,90 [0,64; 13,18] 0,1688	0,267 [-0,071; 0,604] 0,1213	
≥ 25 bis < 30	5/7 (71,43)	3/7 (42,86)	1,67 [0,63; 4,42] 0,3046	2,83 [0,32; 25,21] 0,3515	0,286 [-0,211; 0,782] 0,2593	
≥ 30	2/3 (66,67)	1/6 (16,67)	4,00 [0,56; 28,40] 0,1657	6,11 [0,29; 128,2] 0,2439	0,500 [-0,111; 1,111] 0,1088	
Körpergewicht (kg)						0,8949
< 60	4/6 (66,67)	2/11 (18,18)	3,67 [0,93; 14,51] 0,0641	6,84 [0,75; 62,67] 0,0888	0,485 [0,044; 0,926] 0,0311	
≥ 60 bis < 100	10/17 (58,82)	5/14 (35,71)	1,65 [0,73; 3,69] 0,2258	2,42 [0,57; 10,34] 0,2335	0,231 [-0,112; 0,574] 0,1868	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Depressive Symptomatik						
Erreichen eines HADS Subscores für Depression von < 8,0						
≥ 100	1/2 (50,00)	1/4 (25,00)	2,00 [0,22; 17,89] 0,5353	2,33 [0,07; 77,35] 0,6352	0,250 [-0,563; 1,063] 0,5465	
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,8400
3	6/8 (75,00)	3/10 (30,00)	2,50 [0,89; 6,99] 0,0806	5,57 [0,72; 42,86] 0,0990	0,450 [0,037; 0,863] 0,0328	
4	9/17 (52,94)	5/19 (26,32)	2,01 [0,84; 4,83] 0,1177	2,95 [0,74; 11,78] 0,1264	0,266 [-0,043; 0,575] 0,0913	
Vortherapie mit TCNI						0,1743 ^c
Ja	9/18 (50,00)	7/19 (36,84)	1,36 [0,64; 2,87] 0,4238	1,67 [0,45; 6,18] 0,4447	0,132 [-0,185; 0,448] 0,4157	
Nein	6/7 (85,71)	1/9 (11,11)	7,71 [1,19; 50,18] 0,0325	24,55 [1,76; 342,8] 0,0173	0,746 [0,415; 1,077] <,0001	
Systemische Vortherapie						0,7030
Ja	12/19 (63,16)	6/24 (25,00)	2,53 [1,17; 5,47] 0,0188	4,74 [1,29; 17,44] 0,0191	0,382 [0,104; 0,659] 0,0071	
Nein	3/6 (50,00)	2/5 (40,00)	1,25 [0,33; 4,77] 0,7439	1,40 [0,13; 15,31] 0,7827	0,100 [-0,487; 0,687] 0,7384	
Region						0,7342
Europa	10/18 (55,56)	5/21 (23,81)	2,33 [0,98; 5,57] 0,0562	3,71 [0,96; 14,38] 0,0583	0,317 [0,024; 0,611] 0,0337	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Morbidität - Depressive Symptomatik						
Erreichen eines HADS Subscores für Depression von < 8,0						
Andere	5/7 (71,43)	3/8 (37,50)	1,90 [0,69; 5,23] 0,2111	3,46 [0,41; 29,35] 0,2557	0,339 [-0,135; 0,813] 0,1605	
<p>Bari: Baricitinib; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IGA: Investigator’s Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe. Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>Patienten in der ITT Population mit einem HADS Subscore für Depression $\geq 8,0$ zu Baseline (HADS Depression Population).</p>						

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

Anhang 4-G-Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D VAS Scores für Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 24 nach Subgruppen (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
JAIN					
Morbidität - Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS					
Geschlecht: p-Wert der Interaktion ^b : 0,9829					
Weiblich	34 52,59 (23,24)	27 16,99 (3,54)	44 56,52 (19,57)	29 4,39 (3,32)	12,60 [3,01; 22,19] 0,010 0,695 [0,155; 1,235]
Männlich	57 60,12 (21,26)	46 11,68 (2,71)	49 60,02 (20,05)	31 4,50 (3,21)	7,18 [-1,10; 15,46] 0,089 0,395 [-0,065; 0,854]
Body Mass Index (kg/m ²): p-Wert der Interaktion ^b : 0,3809					
< 25	43 53,05 (24,08)	33 15,77 (2,93)	45 60,29 (17,44)	29 1,99 (3,08)	13,78 [5,40; 22,16] 0,001 0,825 [0,305; 1,345]
≥ 25 bis < 30	29 60,93 (20,48)	24 15,49 (3,94)	29 56,93 (19,55)	16 7,49 (4,64)	8,01 [-4,09; 20,10] 0,192 0,413 [-0,213; 1,039]

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
≥ 30	19 61,42 (19,39)	16 7,19 (4,91)	18 55,72 (26,11)	14 9,42 (5,18)	-2,23 [-16,49; 12,04] 0,756 -0,111 [-0,809; 0,587]
Körpergewicht (kg): p-Wert der Interaktion ^b : 0,1221					
< 60	20 45,90 (22,82)	16 16,17 (3,85)	20 53,25 (17,20)	13 3,92 (4,22)	12,25 [0,87; 23,63] 0,035 0,777 [0,040; 1,515]
≥ 60 bis < 100	56 58,89 (21,66)	44 13,81 (2,82)	64 62,22 (18,74)	39 3,03 (2,91)	10,79 [2,82; 18,75] 0,008 0,585 [0,145; 1,025]
≥ 100	15 66,60 (18,12)	13 9,49 (5,91)	9 42,33 (23,75)	8 17,71 (7,69)	-8,22 [-29,19; 12,74] 0,431 -0,368 [-1,220; 0,484]
Krankheitsschwere (IGA Score): p-Wert der Interaktion ^b : 0,2839					
3	45 58,84 (21,24)	40 12,95 (2,74)	43 63,53 (17,86)	30 3,66 (3,05)	9,29 [1,22; 17,35] 0,024 0,545 [0,063; 1,027]

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
4	46 55,80 (23,23)	33 14,21 (3,37)	50 53,92 (20,45)	30 4,45 (3,47)	9,76 [0,23; 19,29] 0,045 0,509 [0,007; 1,011]
Vorthherapie mit TCNI: p-Wert der Interaktion ^b : 0,6169					
Ja	56 58,80 (20,16)	42 15,72 (2,89)	62 57,82 (18,97)	42 3,02 (2,86)	12,70 [4,70; 20,70] 0,002 0,682 [0,242; 1,122]
Nein	32 55,63 (25,95)	28 9,48 (3,34)	28 59,43 (21,18)	16 7,51 (4,20)	1,97 [-8,61; 12,54] 0,713 0,111 [-0,492; 0,715]
Systemische Vorthherapie: p-Wert der Interaktion ^b : 0,6005					
Ja	70 56,61 (21,56)	55 15,05 (2,51)	76 58,20 (19,27)	45 3,46 (2,68)	11,59 [4,35; 18,83] 0,002 0,632 [0,228; 1,035]
Nein	21 59,62 (24,63)	18 9,64 (4,02)	17 59,12 (22,58)	15 7,00 (4,47)	2,64 [-9,29; 14,57] 0,661 0,150 [-0,520; 0,819]
Region: p-Wert der Interaktion ^b : 0,2411					

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS		Placebo + TCS		Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS
	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Baseline N MW (SD)	Veränderung ggü. Baseline N' LS Mean (SE)	Δ Differenz [95%-KI] p-Wert ^a Hedges' g [95%-KI]
Europa	63 58,75 (21,24)	49 14,07 (2,60)	65 57,49 (20,10)	34 2,71 (2,96)	11,36 [3,60; 19,12] 0,004 0,638 [0,190; 1,086]
Andere	28 54,07 (24,31)	24 11,32 (3,76)	28 60,39 (19,25)	26 7,15 (3,66)	4,16 [-6,24; 14,57] 0,430 0,221 [-0,327; 0,769]

Bari: Baricitinib; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; N’: Anzahl der Patienten mit beobachtbaren Werten in Woche 24; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie); VAS: visuelle Analogskala.

a: LS Mean, SE und p-Werte wurden mittels MMRM bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.5.

b: Interaktions-p-Wert wurde aus einem MMRM Modell unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details, siehe Abschnitt 4.2.5.5.

Δ entspricht der mittleren Veränderung gegenüber Baseline; Δ Differenz entspricht dem Behandlungsarm-Unterschied.

Anhang 4-G-Tabelle 4-110: Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$) in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population ohne Japan)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Verbesserung des SF-36 PCS ($\geq 3,8$)						
Geschlecht						0,2863
Weiblich	14/28 (50,00)	14/41 (34,15)	1,46 [0,83; 2,57] 0,1849	1,90 [0,71; 5,06] 0,2012	0,159 [-0,077; 0,394] 0,1867	
Männlich	13/48 (27,08)	12/37 (32,43)	0,84 [0,43; 1,61] 0,5908	0,78 [0,31; 1,97] 0,5940	-0,053 [-0,250; 0,143] 0,5934	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,3213
< 25	11/31 (35,48)	12/36 (33,33)	1,06 [0,55; 2,06] 0,8532	1,10 [0,40; 3,01] 0,8534	0,022 [-0,207; 0,250] 0,8535	
≥ 25 bis < 30	10/27 (37,04)	7/25 (28,00)	1,32 [0,60; 2,94] 0,4921	1,48 [0,46; 4,74] 0,5093	0,090 [-0,163; 0,344] 0,4844	
≥ 30	6/18 (33,33)	6/16 (37,50)	0,89 [0,36; 2,21] 0,7996	0,84 [0,21; 3,41] 0,8074	-0,042 [-0,364; 0,280] 0,7998	
Körpergewicht (kg)						0,4424
< 60	2/11 (18,18)	3/14 (21,43)	0,85 [0,17; 4,23] 0,8410	0,86 [0,13; 5,84] 0,8816	-0,032 [-0,346; 0,281] 0,8390	
≥ 60 bis < 100	21/50 (42,00)	20/56 (35,71)	1,18 [0,73; 1,90] 0,5072	1,30 [0,59; 2,84] 0,5142	0,063 [-0,123; 0,249] 0,5069	
≥ 100	4/15 (26,67)	3/8 (37,50)	0,71 [0,21; 2,42] 0,5859	0,61 [0,10; 3,77] 0,5991	-0,108 [-0,512; 0,295] 0,5985	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Verbesserung des SF-36 PCS (≥ 3,8)						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,0977 ^c
3	15/35 (42,86)	11/34 (32,35)	1,32 [0,71; 2,46] 0,3730	1,55 [0,58; 4,12] 0,3841	0,105 [-0,122; 0,332] 0,3648	
4	12/41 (29,27)	15/44 (34,09)	0,86 [0,46; 1,61] 0,6344	0,81 [0,32; 2,01] 0,6445	-0,048 [-0,246; 0,149] 0,6323	
Vortherapie mit TCNI						0,9352 ^c
Ja	17/47 (36,17)	18/54 (33,33)	1,09 [0,64; 1,85] 0,7649	1,13 [0,50; 2,57] 0,7666	0,028 [-0,158; 0,215] 0,7653	
Nein	9/25 (36,00)	7/21 (33,33)	1,08 [0,49; 2,40] 0,8503	1,11 [0,33; 3,75] 0,8628	0,027 [-0,249; 0,302] 0,8497	
Systemische Vortherapie						0,2189
Ja	24/66 (36,36)	20/69 (28,99)	1,25 [0,77; 2,04] 0,3625	1,39 [0,68; 2,86] 0,3683	0,074 [-0,084; 0,232] 0,3597	
Nein	3/10 (30,00)	6/9 (66,67)	0,45 [0,16; 1,29] 0,1374	0,25 [0,04; 1,70] 0,1564	-0,367 [-0,786; 0,052] 0,0863	
Region						0,0152 ^c
Europa	25/64 (39,06)	17/65 (26,15)	1,49 [0,90; 2,49] 0,1234	1,79 [0,85; 3,77] 0,1258	0,129 [-0,031; 0,289] 0,1145	
Andere	2/12 (16,67)	9/13 (69,23)	0,24 [0,06; 0,90] 0,0339	0,11 [0,02; 0,72] 0,0207	-0,526 [-0,853; -0,198] 0,0017	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Verbesserung des SF-36 PCS (≥ 3,8)						
<p>Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p>						

Anhang 4-G-Tabelle 4-111: Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$) in Woche 24 nach Subgruppe (ITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Verbesserung des SF-36 MCS ($\geq 4,6$)						
Geschlecht						0,1294 ^c
Weiblich	16/35 (45,71)	12/44 (27,27)	1,68 [0,92; 3,06] 0,0930	2,20 [0,86; 5,61] 0,0989	0,184 [-0,027; 0,395] 0,0868	
Männlich	14/57 (24,56)	10/49 (20,41)	1,20 [0,59; 2,46] 0,6121	1,25 [0,50; 3,12] 0,6267	0,042 [-0,117; 0,200] 0,6083	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,1000 ^c
< 25	16/43 (37,21)	12/45 (26,67)	1,40 [0,75; 2,60] 0,2930	1,61 [0,65; 3,96] 0,3017	0,105 [-0,088; 0,299] 0,2864	
≥ 25 bis < 30	12/30 (40,00)	7/29 (24,14)	1,66 [0,76; 3,61] 0,2044	2,03 [0,67; 6,17] 0,2133	0,159 [-0,076; 0,393] 0,1849	
≥ 30	2/19 (10,53)	3/18 (16,67)	0,63 [0,12; 3,35] 0,5894	0,63 [0,10; 3,86] 0,6197	-0,061 [-0,282; 0,159] 0,5854	
Körpergewicht (kg)						0,8257
< 60	10/20 (50,00)	5/20 (25,00)	2,00 [0,83; 4,81] 0,1212	2,82 [0,75; 10,63] 0,1260	0,250 [-0,040; 0,540] 0,0910	
≥ 60 bis < 100	18/57 (31,58)	15/64 (23,44)	1,35 [0,75; 2,42] 0,3177	1,50 [0,67; 3,33] 0,3242	0,081 [-0,078; 0,241] 0,3161	
≥ 100	2/15 (13,33)	2/9 (22,22)	0,60 [0,10; 3,55] 0,5732	0,56 [0,07; 4,33] 0,5749	-0,089 [-0,410; 0,233] 0,5879	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Verbesserung des SF-36 MCS (≥ 4,6)						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,5565 ^c
3	13/45 (28,89)	10/43 (23,26)	1,24 [0,61; 2,53] 0,5497	1,33 [0,51; 3,43] 0,5614	0,056 [-0,127; 0,239] 0,5463	
4	17/47 (36,17)	12/50 (24,00)	1,51 [0,81; 2,81] 0,1966	1,77 [0,74; 4,25] 0,2029	0,122 [-0,060; 0,303] 0,1884	
Vortherapie mit TCNI						0,3720 ^c
Ja	15/56 (26,79)	17/62 (27,42)	0,98 [0,54; 1,77] 0,9384	0,97 [0,43; 2,18] 0,9434	-0,006 [-0,167; 0,154] 0,9384	
Nein	13/32 (40,63)	5/28 (17,86)	2,27 [0,93; 5,58] 0,0728	2,96 [0,91; 9,61] 0,0713	0,228 [0,006; 0,449] 0,0440	
Systemische Vortherapie						0,2278 ^c
Ja	25/71 (35,21)	16/76 (21,05)	1,67 [0,98; 2,86] 0,0608	2,01 [0,97; 4,18] 0,0617	0,142 [-0,002; 0,286] 0,0540	
Nein	5/21 (23,81)	6/17 (35,29)	0,67 [0,25; 1,83] 0,4403	0,59 [0,15; 2,39] 0,4592	-0,115 [-0,406; 0,176] 0,4395	
Region						0,8524
Europa	19/64 (29,69)	14/65 (21,54)	1,38 [0,76; 2,51] 0,2928	1,52 [0,69; 3,37] 0,3001	0,081 [-0,069; 0,232] 0,2871	
Andere	11/28 (39,29)	8/28 (28,57)	1,37 [0,65; 2,90] 0,4021	1,58 [0,52; 4,82] 0,4167	0,107 [-0,139; 0,354] 0,3941	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Verbesserung des SF-36 MCS (≥ 4,6)						
<p>Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p>						

Anhang 4-G-Tabelle 4-112: Erreichen eines DLQI (0; 1) in Woche 24 nach Subgruppe (DLQI Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Krankheitsbezogene Lebensqualität						
Erreichen eines DLQI (0; 1)						
Geschlecht						0,1426 ^c
Weiblich	12/34 (35,29)	4/44 (9,09)	3,88 [1,37; 10,98] 0,0105	5,00 [1,49; 16,76] 0,0091	0,262 [0,080; 0,444] 0,0047	
Männlich	11/57 (19,30)	7/48 (14,58)	1,32 [0,56; 3,15] 0,5262	1,37 [0,49; 3,80] 0,5468	0,047 [-0,096; 0,190] 0,5183	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,2055 ^c
< 25	8/43 (18,60)	3/45 (6,67)	2,79 [0,79; 9,83] 0,1102	2,91 [0,76; 11,07] 0,1176	0,119 [-0,018; 0,257] 0,0883	
≥ 25 bis < 30	11/29 (37,93)	3/28 (10,71)	3,54 [1,10; 11,36] 0,0336	4,53 [1,16; 17,67] 0,0296	0,272 [0,062; 0,483] 0,0113	
≥ 30	4/19 (21,05)	5/18 (27,78)	0,76 [0,24; 2,38] 0,6354	0,71 [0,16; 3,14] 0,6540	-0,067 [-0,344; 0,209] 0,6335	
Körpergewicht (kg)						0,3696 ^c
< 60	4/20 (20,00)	1/20 (5,00)	4,00 [0,49; 32,72] 0,1961	3,55 [0,48; 26,44] 0,2169	0,150 [-0,050; 0,350] 0,1408	
≥ 60 bis < 100	17/56 (30,36)	8/63 (12,70)	2,39 [1,12; 5,11] 0,0245	2,89 [1,15; 7,28] 0,0241	0,177 [0,031; 0,322] 0,0176	
≥ 100	2/15 (13,33)	2/9 (22,22)	0,60 [0,10; 3,55] 0,5732	0,56 [0,07; 4,33] 0,5749	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Krankheitsbezogene Lebensqualität						
Erreichen eines DLQI (0; 1)						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,8674
3	16/45 (35,56)	7/43 (16,28)	2,18 [1,00; 4,78] 0,0507	2,72 [1,00; 7,41] 0,0500	0,193 [0,015; 0,371] 0,0339	
4	7/46 (15,22)	4/49 (8,16)	1,86 [0,58; 5,95] 0,2930	1,92 [0,55; 6,75] 0,3091	0,071 [-0,058; 0,200] 0,2840	
Vortherapie mit TCNI						0,3757
Ja	15/56 (26,79)	7/61 (11,48)	2,33 [1,03; 5,30] 0,0429	2,71 [1,03; 7,15] 0,0434	0,153 [0,012; 0,294] 0,0332	
Nein	6/32 (18,75)	3/28 (10,71)	1,75 [0,48; 6,36] 0,3951	1,79 [0,43; 7,49] 0,4270	0,080 [-0,097; 0,258] 0,3742	
Systemische Vortherapie						0,9625
Ja	18/70 (25,71)	9/75 (12,00)	2,14 [1,03; 4,45] 0,0410	2,47 [1,04; 5,87] 0,0414	0,137 [0,011; 0,263] 0,0330	
Nein	5/21 (23,81)	2/17 (11,76)	2,02 [0,45; 9,16] 0,3602	2,07 [0,38; 11,23] 0,4006	0,120 [-0,118; 0,358] 0,3212	
Region						0,9642 ^c
Europa	16/63 (25,40)	7/65 (10,77)	2,36 [1,04; 5,34] 0,0398	2,71 [1,05; 7,02] 0,0401	0,146 [0,015; 0,278] 0,0290	
Andere	7/28 (25,00)	4/27 (14,81)	1,69 [0,56; 5,11] 0,3551	1,82 [0,48; 6,89] 0,3769	0,102 [-0,107; 0,311] 0,3395	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Krankheitsbezogene Lebensqualität						
Erreichen eines DLQI (0; 1)						
<p>Bari: Baricitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).</p> <p>a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p>c: Statistisches Modell nur mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe.</p> <p>Patienten mit fehlenden Werten wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>DLQI Population beinhaltet Patienten aus der ITT Population mit DLQI > 1 zu Baseline.</p>						

Anhang 4-G-Tabelle 4-113: Jegliche unerwünschte Ereignisse bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Geschlecht						0,3656
Weiblich	30/35 (85,71)	28/44 (63,64)	1,35 [1,04; 1,75] 0,0254	3,21 [1,06; 9,71] 0,0388	0,221 [0,037; 0,404] 0,0183	
Männlich	45/57 (78,95)	23/49 (46,94)	1,68 [1,21; 2,33] 0,0018	4,10 [1,76; 9,55] 0,0010	0,320 [0,145; 0,495] 0,0003	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,6359
< 25	33/43 (76,74)	26/45 (57,78)	1,33 [0,98; 1,79] 0,0628	2,35 [0,94; 5,87] 0,0682	0,190 [-0,002; 0,381] 0,0525	
≥ 25 bis < 30	26/30 (86,67)	12/29 (41,38)	2,09 [1,33; 3,30] 0,0015	8,25 [2,35; 28,96] 0,0010	0,453 [0,236; 0,670] <,0001	
≥ 30	16/19 (84,21)	12/18 (66,67)	1,26 [0,86; 1,85] 0,2286	2,45 [0,53; 11,35] 0,2513	0,175 [-0,097; 0,448] 0,2072	
Körpergewicht (kg)						n.b.
< 60	16/20 (80,00)	8/20 (40,00)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 60 bis < 100	46/57 (80,70)	40/64 (62,50)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 100	13/15 (86,67)	3/9 (33,33)	n.b.	n.b.	n.b.	
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,6166

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
3	36/45 (80,00)	23/43 (53,49)	1,50 [1,09; 2,05] 0,0122	3,35 [1,31; 8,56] 0,0115	0,265 [0,076; 0,455] 0,0061	
4	39/47 (82,98)	28/50 (56,00)	1,48 [1,12; 1,96] 0,0055	3,67 [1,44; 9,34] 0,0064	0,270 [0,095; 0,444] 0,0025	
Vortherapie mit TCNI						
Ja	49/56 (87,50)	41/62 (66,13)	1,32 [1,08; 1,62] 0,0071	3,42 [1,34; 8,72] 0,0100	0,214 [0,067; 0,360] 0,0042	
Nein	23/32 (71,88)	9/28 (32,14)	2,24 [1,25; 3,99] 0,0066	5,08 [1,69; 15,24] 0,0038	0,397 [0,165; 0,630] 0,0008	
Systemische Vortherapie						
Ja	57/71 (80,28)	46/76 (60,53)	1,33 [1,07; 1,64] 0,0100	2,60 [1,24; 5,45] 0,0114	0,198 [0,054; 0,341] 0,0070	
Nein	18/21 (85,71)	5/17 (29,41)	2,91 [1,37; 6,21] 0,0056	12,02 [2,53; 57,17] 0,0018	0,563 [0,300; 0,826] <,0001	
Region						
Europa	52/64 (81,25)	36/65 (55,38)	1,47 [1,14; 1,88] 0,0024	3,39 [1,54; 7,49] 0,0025	0,259 [0,105; 0,413] 0,0010	
Andere	23/28 (82,14)	15/28 (53,57)	1,53 [1,04; 2,25] 0,0298	3,72 [1,12; 12,38] 0,0321	0,286 [0,053; 0,519] 0,0162	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Jegliche unerwünschte Ereignisse						
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-114: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach SOC bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Systemorganklasse						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Geschlecht						0,1295
Weiblich	23/35 (65,71)	23/44 (52,27)	1,26 [0,87; 1,82] 0,2256	1,72 [0,69; 4,29] 0,2445	0,134 [-0,081; 0,350] 0,2219	
Männlich	33/57 (57,89)	11/49 (22,45)	2,58 [1,46; 4,54] 0,0010	4,58 [1,96; 10,69] 0,0004	0,354 [0,181; 0,528] <,0001	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,3845
< 25	23/43 (53,49)	18/45 (40,00)	1,34 [0,85; 2,10] 0,2092	1,70 [0,73; 3,97] 0,2165	0,135 [-0,072; 0,342] 0,2008	
≥ 25 bis < 30	19/30 (63,33)	6/29 (20,69)	3,06 [1,43; 6,56] 0,0040	6,13 [1,94; 19,42] 0,0021	0,426 [0,200; 0,653] 0,0002	
≥ 30	14/19 (73,68)	9/18 (50,00)	1,47 [0,86; 2,51] 0,1550	2,64 [0,67; 10,34] 0,1645	0,237 [-0,067; 0,541] 0,1271	
Körpergewicht (kg)						0,9334
< 60	12/20 (60,00)	8/20 (40,00)	1,50 [0,79; 2,86] 0,2180	2,16 [0,61; 7,65] 0,2312	0,200 [-0,104; 0,504] 0,1967	
≥ 60 bis < 100	35/57 (61,40)	24/64 (37,50)	1,64 [1,12; 2,39] 0,0104	2,61 [1,25; 5,44] 0,0105	0,239 [0,066; 0,412] 0,0069	
≥ 100	9/15 (60,00)	2/9 (22,22)	2,70 [0,74; 9,81] 0,1313	4,38 [0,71; 27,25] 0,1128	0,378 [0,010; 0,746] 0,0441	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Systemorganklasse						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,4838
3	25/45 (55,56)	15/43 (34,88)	1,59 [0,98; 2,59] 0,0599	2,29 [0,97; 5,40] 0,0589	0,207 [0,003; 0,410] 0,0464	
4	31/47 (65,96)	19/50 (38,00)	1,74 [1,15; 2,61] 0,0083	3,08 [1,35; 7,07] 0,0078	0,280 [0,089; 0,471] 0,0041	
Vortherapie mit TCNI						0,2703
Ja	36/56 (64,29)	27/62 (43,55)	1,48 [1,05; 2,08] 0,0265	2,30 [1,10; 4,82] 0,0278	0,207 [0,031; 0,383] 0,0209	
Nein	17/32 (53,13)	6/28 (21,43)	2,48 [1,14; 5,41] 0,0226	3,91 [1,27; 12,07] 0,0178	0,317 [0,087; 0,547] 0,0070	
Systemische Vortherapie						0,3106
Ja	43/71 (60,56)	30/76 (39,47)	1,53 [1,10; 2,15] 0,0125	2,33 [1,20; 4,51] 0,0123	0,211 [0,053; 0,369] 0,0089	
Nein	13/21 (61,90)	4/17 (23,53)	2,63 [1,05; 6,60] 0,0394	4,77 [1,17; 19,44] 0,0295	0,384 [0,094; 0,673] 0,0094	
Region						0,6134
Europa	38/64 (59,38)	23/65 (35,38)	1,68 [1,14; 2,47] 0,0086	2,63 [1,29; 5,35] 0,0078	0,240 [0,073; 0,407] 0,0049	
Andere	18/28 (64,29)	11/28 (39,29)	1,64 [0,96; 2,80] 0,0722	2,68 [0,91; 7,90] 0,0736	0,250 [-0,003; 0,503] 0,0532	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Systemorganklasse						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-115: Grippe nach PT bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Preferred Term						
Grippe						
Geschlecht						n.b.
Weiblich	4/35 (11,43)	1/44 (2,27)	n.b.	n.b.	n.b.	
Männlich	6/57 (10,53)	1/49 (2,04)	n.b.	n.b.	n.b.	
Body Mass Index (kg/m ²)						n.b.
< 25	2/43 (4,65)	1/45 (2,22)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 25 bis < 30	4/30 (13,33)	0/29 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 30	4/19 (21,05)	1/18 (5,56)	n.b.	n.b.	n.b.	
Körpergewicht (kg)						n.b.
< 60	2/20 (10,00)	1/20 (5,00)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 60 bis < 100	5/57 (8,77)	1/64 (1,56)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 100	3/15 (20,00)	0/9 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Krankheitsschwere (IGA Score)						n.b.
3	6/45 (13,33)	2/43 (4,65)	n.b.	n.b.	n.b.	
4	4/47 (8,51)	0/50 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Vortherapie mit TCNI						n.b.

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Preferred Term						
Grippe						
Ja	7/56 (12,50)	1/62 (1,61)	n.b.	n.b.	n.b.	
Nein	2/32 (6,25)	1/28 (3,57)	n.b.	n.b.	n.b.	
Systemische Vortherapie						0,2309
Ja	8/71 (11,27)	2/76 (2,63)	4,28 [0,94; 19,49] 0,0600	3,99 [0,93; 17,16] 0,0631	0,086 [0,004; 0,168] 0,0387	
Nein	2/21 (9,52)	0/17 (0)	n.b.	4,49 [0,18; 109,1] 0,3565	n.b.	
Region						n.b.
Europa	5/64 (7,81)	1/65 (1,54)	n.b.	n.b.	n.b.	
Andere	5/28 (17,86)	1/28 (3,57)	n.b.	n.b.	n.b.	
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-116: Nasopharyngitis nach PT bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Preferred Term						
Nasopharyngitis						
Geschlecht						0,3863
Weiblich	10/35 (28,57)	8/44 (18,18)	1,57 [0,69; 3,56] 0,2782	1,77 [0,62; 5,05] 0,2871	0,104 [-0,084; 0,292] 0,2790	
Männlich	17/57 (29,82)	5/49 (10,20)	2,92 [1,16; 7,34] 0,0225	3,50 [1,21; 10,08] 0,0205	0,196 [0,050; 0,342] 0,0084	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,3992
< 25	10/43 (23,26)	8/45 (17,78)	1,31 [0,57; 3,00] 0,5261	1,38 [0,49; 3,87] 0,5369	0,055 [-0,114; 0,223] 0,5242	
≥ 25 bis < 30	10/30 (33,33)	1/29 (3,45)	9,67 [1,32; 70,81] 0,0255	9,73 [1,56; 60,86] 0,0150	0,299 [0,118; 0,480] 0,0012	
≥ 30	7/19 (36,84)	4/18 (22,22)	1,66 [0,58; 4,72] 0,3434	1,93 [0,46; 8,08] 0,3658	0,146 [-0,144; 0,436] 0,3226	
Körpergewicht (kg)						0,8380
< 60	4/20 (20,00)	2/20 (10,00)	2,00 [0,41; 9,71] 0,3899	2,02 [0,36; 11,31] 0,4247	0,100 [-0,119; 0,319] 0,3711	
≥ 60 bis < 100	18/57 (31,58)	10/64 (15,63)	2,02 [1,02; 4,01] 0,0443	2,43 [1,02; 5,79] 0,0449	0,160 [0,010; 0,309] 0,0370	
≥ 100	5/15 (33,33)	1/9 (11,11)	3,00 [0,41; 21,76] 0,2772	2,97 [0,36; 24,66] 0,3139	0,222 [-0,093; 0,537] 0,1664	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Preferred Term						
Nasopharyngitis						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,9131
3	11/45 (24,44)	6/43 (13,95)	1,75 [0,71; 4,32] 0,2234	1,92 [0,65; 5,66] 0,2350	0,105 [-0,058; 0,268] 0,2065	
4	16/47 (34,04)	7/50 (14,00)	2,43 [1,10; 5,38] 0,0283	3,04 [1,13; 8,15] 0,0274	0,200 [0,034; 0,367] 0,0181	
Vortherapie mit TCNI						0,7823
Ja	18/56 (32,14)	9/62 (14,52)	2,21 [1,08; 4,52] 0,0291	2,71 [1,11; 6,61] 0,0288	0,176 [0,026; 0,327] 0,0217	
Nein	8/32 (25,00)	3/28 (10,71)	2,33 [0,68; 7,95] 0,1756	2,53 [0,63; 10,11] 0,1897	0,143 [-0,046; 0,332] 0,1380	
Systemische Vortherapie						0,9082
Ja	20/71 (28,17)	10/76 (13,16)	2,14 [1,08; 4,25] 0,0298	2,52 [1,10; 5,80] 0,0297	0,150 [0,021; 0,279] 0,0229	
Nein	7/21 (33,33)	3/17 (17,65)	1,89 [0,57; 6,22] 0,2956	2,14 [0,48; 9,63] 0,3199	0,157 [-0,114; 0,428] 0,2568	
Region						0,6896
Europa	19/64 (29,69)	10/65 (15,38)	1,93 [0,97; 3,82] 0,0594	2,27 [0,97; 5,32] 0,0602	0,143 [0,001; 0,285] 0,0487	
Andere	8/28 (28,57)	3/28 (10,71)	2,67 [0,79; 9,02] 0,1148	3,02 [0,75; 12,23] 0,1212	0,179 [-0,024; 0,381] 0,0844	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Preferred Term						
Nasopharyngitis						
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-117: Anaphylaktische Reaktion nach AESI bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Anaphylaktische Reaktion						
Geschlecht						0,2630
Weiblich	6/35 (17,14)	3/44 (6,82)	2,51 [0,68; 9,35] 0,1687	2,61 [0,64; 10,59] 0,1786	0,103 [-0,042; 0,249] 0,1640	
Männlich	8/57 (14,04)	3/49 (6,12)	2,29 [0,64; 8,17] 0,2007	2,28 [0,61; 8,54] 0,2209	0,079 [-0,033; 0,192] 0,1677	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,3666
< 25	8/43 (18,60)	5/45 (11,11)	1,67 [0,59; 4,72] 0,3296	1,76 [0,54; 5,72] 0,3448	0,075 [-0,073; 0,223] 0,3216	
≥ 25 bis < 30	3/30 (10,00)	0/29 (0)	n.b.	7,51 [0,35; 160,3] 0,1965	n.b.	
≥ 30	3/19 (15,79)	1/18 (5,56)	2,84 [0,32; 24,88] 0,3453	2,48 [0,31; 19,86] 0,3936	0,102 [-0,093; 0,297] 0,3040	
Körpergewicht (kg)						0,8865
< 60	3/20 (15,00)	2/20 (10,00)	1,50 [0,28; 8,04] 0,6359	1,48 [0,25; 8,89] 0,6682	0,050 [-0,154; 0,254] 0,6316	
≥ 60 bis < 100	9/57 (15,79)	4/64 (6,25)	2,53 [0,82; 7,76] 0,1056	2,63 [0,80; 8,68] 0,1117	0,095 [-0,016; 0,207] 0,0942	
≥ 100	2/15 (13,33)	0/9 (0)	n.b.	3,52 [0,13; 95,97] 0,4557	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Anaphylaktische Reaktion						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,1455
3	8/45 (17,78)	1/43 (2,33)	7,64 [1,00; 58,58] 0,0503	6,42 [1,05; 39,29] 0,0441	0,155 [0,034; 0,275] 0,0119	
4	6/47 (12,77)	5/50 (10,00)	1,28 [0,42; 3,90] 0,6686	1,30 [0,38; 4,40] 0,6784	0,028 [-0,099; 0,154] 0,6684	
Vortherapie mit TCNI						0,2524
Ja	9/56 (16,07)	6/62 (9,68)	1,66 [0,63; 4,37] 0,3043	1,74 [0,59; 5,11] 0,3149	0,064 [-0,057; 0,185] 0,3008	
Nein	4/32 (12,50)	0/28 (0)	n.b.	9,01 [0,44; 184,5] 0,1538	n.b.	
Systemische Vortherapie						0,5758
Ja	11/71 (15,49)	6/76 (7,89)	1,96 [0,77; 5,03] 0,1601	2,06 [0,74; 5,76] 0,1678	0,076 [-0,028; 0,180] 0,1511	
Nein	3/21 (14,29)	0/17 (0)	n.b.	6,62 [0,29; 149,9] 0,2350	n.b.	
Region						0,2485
Europa	11/64 (17,19)	6/65 (9,23)	1,86 [0,73; 4,73] 0,1916	1,97 [0,70; 5,56] 0,2015	0,080 [-0,037; 0,196] 0,1795	
Andere	3/28 (10,71)	0/28 (0)	n.b.	7,83 [0,37; 167,7] 0,1882	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Anaphylaktische Reaktion						
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-118: Angioödem nach AESI bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Angioödem						
Geschlecht						n.b.
Weiblich	4/35 (11,43)	2/44 (4,55)	n.b.	n.b.	n.b.	
Männlich	4/57 (7,02)	1/49 (2,04)	n.b.	n.b.	n.b.	
Body Mass Index (kg/m ²)						n.b.
< 25	4/43 (9,30)	2/45 (4,44)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 25 bis < 30	2/30 (6,67)	0/29 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 30	2/19 (10,53)	1/18 (5,56)	n.b.	n.b.	n.b.	
Körpergewicht (kg)						n.b.
< 60	1/20 (5,00)	1/20 (5,00)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 60 bis < 100	7/57 (12,28)	2/64 (3,13)	n.b.	n.b.	n.b.	
≥ 100	0/15 (0)	0/9 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Angioödem						
Krankheitsschwere (IGA Score)						n.b.
3	4/45 (8,89)	0/43 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	
4	4/47 (8,51)	3/50 (6,00)	n.b.	n.b.	n.b.	
Vortherapie mit TCNI						n.b.
Ja	6/56 (10,71)	3/62 (4,84)	n.b.	n.b.	n.b.	
Nein	1/32 (3,13)	0/28 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	
Systemische Vortherapie						0,6817
Ja	7/71 (9,86)	3/76 (3,95)	2,50 [0,67; 9,29] 0,1719	2,44 [0,65; 9,15] 0,1853	0,059 [-0,023; 0,141] 0,1577	
Nein	1/21 (4,76)	0/17 (0)	n.b.	2,56 [0,09; 73,25] 0,5826	n.b.	
Region						n.b.
Europa	5/64 (7,81)	3/65 (4,62)	n.b.	n.b.	n.b.	
Andere	3/28 (10,71)	0/28 (0)	n.b.	n.b.	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Angioödem						
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie).						
a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt.						
b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-119: Überempfindlichkeitsreaktion nach AESI bis Woche 24 nach Subgruppe (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Überempfindlichkeitsreaktion						
Geschlecht						0,5725
Weiblich	8/35 (22,86)	7/44 (15,91)	1,44 [0,58; 3,58] 0,4362	1,55 [0,51; 4,70] 0,4430	0,069 [-0,107; 0,246] 0,4395	
Männlich	11/57 (19,30)	4/49 (8,16)	2,36 [0,80; 6,95] 0,1180	2,50 [0,77; 8,10] 0,1264	0,111 [-0,017; 0,239] 0,0881	
Body Mass Index (kg/m ²)						0,1679
< 25	7/43 (16,28)	6/45 (13,33)	1,22 [0,45; 3,34] 0,6977	1,25 [0,39; 3,97] 0,7064	0,029 [-0,119; 0,178] 0,6974	
≥ 25 bis < 30	5/30 (16,67)	1/29 (3,45)	4,83 [0,60; 38,90] 0,1387	4,10 [0,60; 27,80] 0,1488	0,132 [-0,017; 0,281] 0,0820	
≥ 30	7/19 (36,84)	3/18 (16,67)	2,21 [0,67; 7,26] 0,1910	2,66 [0,59; 12,04] 0,2049	0,202 [-0,075; 0,479] 0,1533	
Körpergewicht (kg)						0,2430
< 60	3/20 (15,00)	3/20 (15,00)	1,00 [0,23; 4,37] 1,0000	1,00 [0,19; 5,28] 1,0000	-0,000 [-0,221; 0,221] 1,0000	
≥ 60 bis < 100	12/57 (21,05)	8/64 (12,50)	1,68 [0,74; 3,83] 0,2129	1,83 [0,70; 4,78] 0,2200	0,086 [-0,048; 0,219] 0,2085	
≥ 100	4/15 (26,67)	0/9 (0)	n.b.	7,43 [0,30; 182,8] 0,2194	n.b.	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Überempfindlichkeitsreaktion						
Krankheitsschwere (IGA Score)						0,1233
3	8/45 (17,78)	2/43 (4,65)	3,82 [0,86; 16,99] 0,0782	3,76 [0,84; 16,78] 0,0822	0,131 [0,003; 0,259] 0,0448	
4	11/47 (23,40)	9/50 (18,00)	1,30 [0,59; 2,85] 0,5126	1,38 [0,52; 3,66] 0,5219	0,054 [-0,107; 0,215] 0,5112	
Vortherapie mit TCNI						0,6818
Ja	14/56 (25,00)	10/62 (16,13)	1,55 [0,75; 3,21] 0,2372	1,71 [0,69; 4,19] 0,2442	0,089 [-0,057; 0,234] 0,2329	
Nein	4/32 (12,50)	1/28 (3,57)	3,50 [0,42; 29,51] 0,2494	2,90 [0,41; 20,42] 0,2862	0,089 [-0,044; 0,223] 0,1903	
Systemische Vortherapie						0,0331
Ja	15/71 (21,13)	10/76 (13,16)	1,61 [0,77; 3,34] 0,2047	1,74 [0,73; 4,13] 0,2108	0,080 [-0,042; 0,201] 0,1991	
Nein	4/21 (19,05)	1/17 (5,88)	3,24 [0,40; 26,34] 0,2719	2,83 [0,38; 21,33] 0,3131	n.b.	
Region						0,4318
Europa	13/64 (20,31)	10/65 (15,38)	1,32 [0,62; 2,79] 0,4670	1,39 [0,56; 3,40] 0,4766	0,049 [-0,083; 0,181] 0,4642	
Andere	6/28 (21,43)	1/28 (3,57)	6,00 [0,77; 46,66] 0,0869	5,30 [0,80; 35,19] 0,0845	0,179 [0,012; 0,345] 0,0359	

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

Studie Zielgröße Endpunkt Subgruppe	Bari 4 mg + TCS	Placebo + TCS	Bari 4 mg + TCS vs. Placebo + TCS			p-Wert der Interaktion ^b
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a	
JAIN						
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Überempfindlichkeitsreaktion						
Bari: Baricitinib; IGA: Investigator’s Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; TCNI: topischer Calcineurin-Inhibitor; TCS: topische Kortikosteroide (Hintergrundtherapie und ggf. Rescue Therapie). a: Innerhalb der Subgruppen wurden RR, OR, RD, p-Wert und 95%-KI aus generalisierten linearen Modellen (logistische Regression für OR) bestimmt. b: Interaktions-p-Wert wurde aus generalisierten linearen Modellen unter Hinzunahme des Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe bestimmt. Für weitere Details zu den statistischen Modellen, siehe Abschnitt 4.2.5.5.						