

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer
Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine
systemische Therapie in Betracht kommen.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.12.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	23
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik.....	85
4.2.1 Fragestellung.....	85
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	89
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	92
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	92
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	92
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	93
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	94
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	95
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	97
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	97
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	97
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	109
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	112
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	113
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	116
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	118
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	118
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	122
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	125
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	128
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	174
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	176
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT.....	176
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	176
4.3.1.3.1.2 Morbidität: EASI – RCT.....	181
4.3.1.3.1.2.1 EASI 75.....	186
4.3.1.3.1.2.2 EASI 90.....	192
4.3.1.3.1.3 Morbidität: Juckreiz – Peak Pruritus NRS – RCT.....	197

4.3.1.3.1.3.1	Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4	201
4.3.1.3.1.3.2	Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3	207
4.3.1.3.1.3.3	Veränderung der Peak Pruritus NRS	213
4.3.1.3.1.4	Morbidität: SCORAD – RCT	221
4.3.1.3.1.4.1	SCORAD 50	225
4.3.1.3.1.4.2	SCORAD 75	231
4.3.1.3.1.4.3	SCORAD 90	237
4.3.1.3.1.5	Morbidität: POEM – RCT	242
4.3.1.3.1.5.1	Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4	246
4.3.1.3.1.5.2	Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3	252
4.3.1.3.1.5.3	Veränderung des POEM	258
4.3.1.3.1.6	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT	266
4.3.1.3.1.6.1	Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$	271
4.3.1.3.1.6.2	Veränderung der VAS des EQ-5D	278
4.3.1.3.1.7	Morbidität: symptomatischer Schub – RCT	287
4.3.1.3.1.7.1	Anzahl symptomatischer Schübe	290
4.3.1.3.1.7.2	Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	291
4.3.1.3.1.8	Morbidität: Schlafstörungen – RCT	294
4.3.1.3.1.8.1	VAS des SCORAD für Schlafstörungen	298
4.3.1.3.1.8.2	Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie	308
4.3.1.3.1.8.3	Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen	315
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI – RCT	321
4.3.1.3.1.9.1	Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1	325
4.3.1.3.1.9.2	Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4	331
4.3.1.3.1.9.3	Veränderung des DLQI	337
4.3.1.3.1.10	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	346
4.3.1.3.1.10.1	Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	351
4.3.1.3.1.10.2	Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	355
4.3.1.3.1.10.3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	363
4.3.1.3.1.10.4	Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	366
4.3.1.3.1.10.5	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI).	369
4.3.1.3.1.10.6	Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT	385
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	408
4.3.1.3.2.1	Gesamtpopulation gemäß Zulassung	411
4.3.1.3.2.2	Teilpopulation mit „high unmet medical need“	429
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	437
4.3.2	Weitere Unterlagen	487
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	487

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	487
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	487
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	488
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	488
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	490
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	491
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	491
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	491
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	492
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	492
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	493
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	493
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	494
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	494
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	494
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	494
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	495
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	495
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	496
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	496
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	497
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	524
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	526
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	526
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	526
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	526
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	526
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	528
4.7	Referenzliste.....	529
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		535
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		539
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		541
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		543
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		558
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		599

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab.....	30
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]).....	60
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab	83
Tabelle 4-4: Schweregradbeurteilung der Neurodermitis - SCORAD.....	86
Tabelle 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - EASI	87
Tabelle 4-6: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - IGA.....	87
Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab.....	90
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set]).....	135
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set]).....	136
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abgeklungene Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	138
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akute Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	140
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Komorbiditäten nach SOC und PT, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	142

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	144
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einschlusskriterium, unzureichendes Ansprechen auf eine topische Therapie innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	146
Tabelle 4-21: Begleittherapie (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	147
Tabelle 4-22: Rescue-Therapie ¹ (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	149
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beobachtungsdauer [Tage], R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	151
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	155
Tabelle 4-25: Algorithmus für die Anpassung der Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS bei der CAFE-Studie.....	165
Tabelle 4-26: Beschreibung der zum Vergleich der Studienpopulationen mit der deutschen Zielpopulation herangezogenen Untersuchungen.....	168
Tabelle 4-27: Patientencharakteristika hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und Dauer der atopischen Dermatitis (Studienpopulationen und Zielpopulation).....	169
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung.....	176
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Mortalität.....	178
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	180
Tabelle 4-34: Operationalisierung des EASI.....	183
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-36: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set).....	186

Tabelle 4-37: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	188
Tabelle 4-38: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	190
Tabelle 4-39: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	192
Tabelle 4-40: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	194
Tabelle 4-41: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	195
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Juckreiz – Peak Pruritus NRS	199
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz – Peak Pruritus NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-44: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	201
Tabelle 4-45: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	203
Tabelle 4-46: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	204
Tabelle 4-47: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	207
Tabelle 4-48: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	209
Tabelle 4-49: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set).....	210
Tabelle 4-50: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Veränderung der Peak Pruritus NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	213

Tabelle 4-51: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Veränderung der Peak Pruritus NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	215
Tabelle 4-52: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Veränderung der Peak Pruritus NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	218
Tabelle 4-53: Operationalisierung von SCORAD	223
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-55: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	225
Tabelle 4-56: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	227
Tabelle 4-57: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	228
Tabelle 4-58: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	231
Tabelle 4-59: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	233
Tabelle 4-60: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	234
Tabelle 4-61: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	237
Tabelle 4-62: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	239
Tabelle 4-63: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	240
Tabelle 4-64: Operationalisierung von POEM.....	244
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-66: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	246

Tabelle 4-67: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	248
Tabelle 4-68: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	249
Tabelle 4-69: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	252
Tabelle 4-70: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	254
Tabelle 4-71: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	255
Tabelle 4-72: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	258
Tabelle 4-73: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	260
Tabelle 4-74: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	263
Tabelle 4-75: Operationalisierung von EQ-5D VAS	268
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	269
Tabelle 4-77: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	271
Tabelle 4-78: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	273
Tabelle 4-79: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	275
Tabelle 4-80: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	278

Tabelle 4-81: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	280
Tabelle 4-82: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set). 283	283
Tabelle 4-83: Operationalisierung von symptomatischer Schub	289
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatischer Schub in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-85: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse: Ergebnisse für die Anzahl symptomatischer Schübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set])	290
Tabelle 4-86: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Full-Analysis-Set])	291
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Schlafstörungen.....	295
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-89: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	298
Tabelle 4-90: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	300
Tabelle 4-91: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	303
Tabelle 4-92: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set). 308	308
Tabelle 4-93: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	310
Tabelle 4-94: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	312

Tabelle 4-95: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	315
Tabelle 4-96: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der 0 oder 1 Responder mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	317
Tabelle 4-97: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set). 319	
Tabelle 4-98: Operationalisierung von DLQI	323
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	323
Tabelle 4-100: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	325
Tabelle 4-101: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	327
Tabelle 4-102: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	328
Tabelle 4-103: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	331
Tabelle 4-104: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	333
Tabelle 4-105: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], primäre Analyse mit Non-Responder Imputation für Patienten mit einer Rescue-Behandlung, [Full-Analysis-Set])	334
Tabelle 4-106: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	337
Tabelle 4-107: Hochkonservative Analyse ¹ : Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	340

Tabelle 4-108: Primäre Analyse ¹ : Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)	343
Tabelle 4-109: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	348
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	351
Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	355
Tabelle 4-113: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	363
Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	366
Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	369
Tabelle 4-116: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Infektionen die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)	372
Tabelle 4-117: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, opportunistische Infektionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	374
Tabelle 4-118: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwere Infektionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	376
Tabelle 4-119: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, akute allergische Reaktionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	378
Tabelle 4-120: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	380
Tabelle 4-121: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]), aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	381
Tabelle 4-122: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	383
Tabelle 4-123: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und PT atopische Dermatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)	385
Tabelle 4-124: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Augenerkrankungen und PT allergische Konjunktivitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	390
Tabelle 4-125: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und der PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Safety-Analysis-Set).....	396
Tabelle 4-126: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und PT Konjunktivitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	399
Tabelle 4-127: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	401
Tabelle 4-128: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Safety-Analysis-Set).....	404
Tabelle 4-129: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	406
Tabelle 4-130: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set).....	407
Tabelle 4-131: Übersicht über Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit (R668-AD-1224 [CHRONOS])	412
Tabelle 4-132: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	417

Tabelle 4-133: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	418
Tabelle 4-134: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	419
Tabelle 4-135: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	420
Tabelle 4-136: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für Anzahl symptomatischer Schübe zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	421
Tabelle 4-137: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set])	422
Tabelle 4-138: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	423
Tabelle 4-139: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	424
Tabelle 4-140: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien zu Woche 52 erreichen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)	425
Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Safety-Analysis-Set])	426
Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen, allergische Konjunktivitis (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Safety-Analysis-Set]) .	427
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen, Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Safety-Analysis-Set])	428
Tabelle 4-144: Übersicht über Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit (R668-AD-1424 [CAFE])	430

Tabelle 4-145: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set).....	434
Tabelle 4-146: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse ¹ : Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set).....	435
Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	436
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set]).....	437
Tabelle 4-149: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]).....	466
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], 52-Wochen-Ergebnisse aus dem aktualisierten Studienbericht [Datenschnitt: 16. Dezember 2016]).....	477
Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	488
Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	488
Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	489
Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	489
Tabelle 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	490
Tabelle 4-156: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	492
Tabelle 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	492
Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	493
Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	494
Tabelle 4-160: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab.....	501
Tabelle 4-161: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab	523
Tabelle 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	524
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS).....	558
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1424 (CAFE).....	583

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population)..... 600

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1424 (CAFE) 613

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Abbildung 2: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	191
Abbildung 3: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	191
Abbildung 4: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	196
Abbildung 5: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	197
Abbildung 6: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	205
Abbildung 7: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	206
Abbildung 8: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	211
Abbildung 9: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	212
Abbildung 10: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	219
Abbildung 11: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	220
Abbildung 12: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	220
Abbildung 13: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den	

Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	221
Abbildung 14: Meta-Analyse (nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	229
Abbildung 15: Meta-Analyse (nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	230
Abbildung 16: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	235
Abbildung 17: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	236
Abbildung 18: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für SCORAD 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	241
Abbildung 19: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	242
Abbildung 20: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	250
Abbildung 21: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	251
Abbildung 22: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	256
Abbildung 23: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	257
Abbildung 24: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	264
Abbildung 25: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	265

Abbildung 26: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	265
Abbildung 27: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	266
Abbildung 28: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung auf der EQ-5D VAS; Responderanalyse zu Kriterium: Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	276
Abbildung 29: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung auf der EQ-5D VAS; Responderanalyse zu Kriterium: Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	276
Abbildung 30: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	285
Abbildung 31: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	286
Abbildung 32: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	286
Abbildung 33: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	287
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	293
Abbildung 35: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	305
Abbildung 36: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbetrachtung für den Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	306
Abbildung 37: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	306
Abbildung 38: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbetrachtung für den	

Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	307
Abbildung 39: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme ≥ 1 Kategorie der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	313
Abbildung 40: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme ≥ 1 Kategorie der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	313
Abbildung 41: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Erreichen der Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	320
Abbildung 42: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Erreichen der Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	320
Abbildung 43: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	329
Abbildung 44: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	330
Abbildung 45: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	335
Abbildung 46: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	336
Abbildung 47: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	344
Abbildung 48: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	345

Abbildung 49: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	345
Abbildung 50: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	346
Abbildung 51: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	353
Abbildung 52: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	353
Abbildung 53: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	359
Abbildung 54: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	360
Abbildung 55: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	360
Abbildung 56: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	361
Abbildung 57: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	361
Abbildung 58: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe ...	362
Abbildung 59: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	365
Abbildung 60: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	365
Abbildung 61: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	368

Abbildung 62: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	368
Abbildung 63: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - Infektionen die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	371
Abbildung 64: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI – Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	373
Abbildung 65: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - opportunistische Infektionen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	375
Abbildung 66: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - schwere Infektionen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	377
Abbildung 67: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - akute allergische Reaktionen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	379
Abbildung 68: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	388
Abbildung 69: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	389
Abbildung 70: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	393
Abbildung 71: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	394
Abbildung 72: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe....	394
Abbildung 73: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	395

Abbildung 74: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	403
Abbildung 75: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe ..	403
Abbildung 76: Flowchart für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS).....	582
Abbildung 77: Flowchart für Studie R668-AD-1424 (CAFE).....	598

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ADA	Antikörper gegen das Therapeutikum (Anti-Drug Antibody)
AKC	Atopische Keratokonjunktivitis (Atopic Keratoconjunctivitis)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AZA	Azathioprin
BID	Bis in die (2-mal täglich)
BKGRD	Hintergrund (Background)
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CsA	Ciclosporin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCRF	Elektronischer Erfassungsbogen (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Group Five Dimensions
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Vollständiges Analyse-Set (Full Analysis Set)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GISS	Global Individual Signs Score
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HBcAb	Hepatitis B Kern-Antikörper (Hepatitis B Core Antibody)
HBsAg	Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen)
HCV Ab	Hepatitis C-Antikörper (Hepatitis C Antibody)
HCV	Hepatitis C-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HLT	High Level Term
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
JAK	Janus Kinase
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
m	Männlich
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MID	Minimaler relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMRM	Mixed effect Model with Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB-UVB	Schmalband-UVB (Narrow Band UVB)
NRS	Numerical Rating Scale
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

Abkürzung	Bedeutung
PK-Population	Pharmakokinetik-Population
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PPS	Per Protokoll Set
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term
PUVA	Psoralen-UVA-Behandlung
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
Q4W	Einmal alle vier Wochen
Q8W	Einmal alle acht Wochen
QW	Einmal jede Woche
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TARC	Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (Thymus and Activation-Regulated Chemokine)
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide (Topical Corticosteroids)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
w	Weiblich
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
ZN	Zusatznutzen
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 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die atopische Dermatitis (AD; Synonyme sind u. a. atopisches Ekzem, endogenes Ekzem und Neurodermitis) ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die mit Juckreiz und einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut einhergeht. Während Phasen der Exazerbation bilden sich gerötete, nässende, stark juckende Läsionen, die im weiteren Verlauf chronifizieren können. Der von vielen Patienten als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität und zu schweren Schlafstörungen führen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Weiterhin wird untersucht, ob und inwieweit dieser Zusatznutzen auch in Therapiesituationen besteht, in denen ein besonders hoher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf vorliegt (Teilpopulation mit „high unmet medical need“), insbesondere bei Patienten, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen kein Ciclosporin erhalten können.

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie. Dabei sollen folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV
- Tacrolimus (topisch)
- Ultraviolett (UV)-Therapie (UVA [ohne UVA1]/Schmalband-UVB)
- Systemische Glukokortikoide
- Ciclosporin.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der ZVT auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- Eczema Area and Severity Index (EASI)
- Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS])
- SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)
- Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
- Symptomatischer Schub
- Gesundheitszustand, z. B. erfasst anhand der Visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Group Five Dimensions (EQ-5D)
- Schlafstörungen (erfasst anhand der VAS des SCORAD für Schlafstörungen sowie anhand der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen)
- Schmerz (siehe Abschnitt 4.2.5.2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Überdies werden unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als fünf Prozentpunkte ($\geq 5\%$) beträgt, und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (inkl. Superinfektionen) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbaren RCTs zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmeninterne Datenbanken herangezogen sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage vorgesehenen Literaturdatenbanken und Studienregistern durchgeführt. Es wurden die beiden RCTs R668-AD-1224 (CHRONOS) und R668-AD-1424 (CAFE) als relevant identifiziert und in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Als Datenquellen wurden jeweils der Studienbericht sowie dazugehörige Zusatzauswertungen zu weiteren Endpunkten und Subgruppenanalysen herangezogen. Für die CHRONOS-Studie existiert neben dem initialen, mit dem Antrag auf Zulassung in der EU eingereichten Studienbericht, ein weiterer Studienbericht. Dieser aktualisierte Studienbericht wurde der europäischen Zulassungsbehörde im Verlauf des Zulassungsverfahrens nachgereicht. Ergebnisse dieses Berichts unterstützen das Zulassungsverfahren explorativ. Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich primär auf den initialen Studienbericht. Die Daten des initialen Studienberichts wurden

auch in Abschnitt 5.1 der Fachinformation übernommen. Ergebnisse aus dem aktualisierten Bericht werden zusammenfassend als Sensitivitätsanalyse präsentiert. Die vollständigen Studienberichte sind in Modul 5 abgelegt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Studien befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patienten-population	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Patienten <18 Jahre
Intervention	Behandlung mit Dupilumab: Anfangsdosis von 600 mg (zwei subkutane Injektionen à 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen	
Komparator	Patientenindividuell optimiertes Therapieregime	
Endpunkte	Mindestens einer der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien
Behandlungs-dauer	≥12 Wochen	<12 Wochen
Publikations-tyt	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Die vorliegenden RCTs, R668-AD-1224 (CHRONOS) und R668-AD-1424 (CAFE), wurden gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Studie CHRONOS wurden zum einen Ergebnisse für die Gesamtpopulation berichtet; diese entspricht der Population gemäß Zulassung. Überdies wurden Ergebnisse aus der CAFE-Studie und einer Teilpopulation der CHRONOS-Studie präsentiert, die der Population der CAFE-Studie nachempfunden ist (CAFE-like-Population). Die Studienpopulation der CAFE-Studie ist eine mögliche Konkretisierung einer Teilpopulation mit „high unmet medical need“; gleiches gilt für die ihr nachempfundene Teilpopulation der CHRONOS-Studie (CHRONOS [CAFE-like]), deren Betrachtung bereits im Studienprotokoll der CHRONOS-Studie vorgesehen war (Subpopulation 3).

Die gemäß Studienprotokoll festgelegte primäre Analyse der Studien CHRONOS und CAFE sieht eine Non-Responder Imputation für Patienten vor, die entweder eine Rescue-Behandlung erhalten haben oder fehlende Werte aufweisen. Diese Art der Imputation wird von Sanofi-Aventis als nicht geeignet angesehen, einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber einer patientenindividuell optimierten Therapie zu untersuchen, da eine Therapieeskalation (etwa eine Rescue-Behandlung) als Teil der patientenindividuellen Therapieanpassung (Optimierung) zu sehen ist. Die Ergebnisse der primären Analyse wurden deshalb nur ergänzend dargestellt, um die Evidenz widerzuspiegeln, die der Zulassung zugrunde liegt. Als relevant für die Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuell optimierten Therapie wird für die binären Wirksamkeitsendpunkte, die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse 3 (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use; keine Non-Responder Imputation für Patienten nach Erhalt der Rescue-Behandlung und keine Imputation für fehlende Werte) und für stetige Endpunkte die Sensitivitätsanalyse 5 (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use [ANCOVA]; keine Verwendung von Imputationsmethoden) der beiden Studien verwendet. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Überdies werden die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse dargestellt, die den Effekt der Dupilumab-Behandlung erheblich unterschätzt und im Nutzendossier als "hochkonservative Sensitivitätsanalyse" bezeichnet wird: Während beispielsweise bei binären Endpunkten für den Vergleichsarm die Analysemethode der Sensitivitätsanalyse 3 verwendet wird, wird der Erhalt einer Rescue-Therapie bei Patienten im Dupilumab-Arm als Therapieversagen gewertet. Somit stellt diese Sensitivitätsanalyse den konservativsten Ansatz dar (siehe 4.2.5.4).

Um Unterschiede in den Auswertungszeitpunkten zwischen beiden Studien berücksichtigen zu können, wurden für die Langzeitstudie CHRONOS Ergebnisse zu Woche 16 und Woche 52 berichtet. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wurden zunächst separat für jede Einzelstudie dargestellt und anschließend in einer Meta-Analyse für den gemeinsamen Auswertungszeitpunkt nach 16 Wochen zusammengefasst. Meta-Analysen wurden sowohl für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ (CAFE und Chronos-Teilpopulation [CAFE-like]) als auch für die Gesamtpopulationen der beiden Studien

CHRONOS und CAFE durchgeführt. Die Heterogenität der Effektschätzer wurde anhand statistischer Tests und des Heterogenitätsmaßes I^2 untersucht. Aufgrund der geringen Zahl an Studien wurde für die Meta-Analyse stets ein Modell mit festen Effekten verwendet. Um Patientenpopulationen zu identifizieren, die möglicherweise besonders von einer Behandlung von Dupilumab profitieren, wurden Subgruppenanalysen für die Einzelstudien durchgeführt. Neben den vorgeschriebenen Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere wurden die Region und für die CHRONOS-Studie die Zugehörigkeit zur Subpopulation 3 (CHRONOS [CAFE-like]) als Subgruppenmerkmal untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme trat ein Todesfall auf. In dem Behandlungsarm, in dem die Dupilumab-Gabe wegen der höheren Dosierung (einmal jede Woche, QW) nicht der Zulassung entspricht, verstarb ein Patient aufgrund eines Verkehrsunfalls.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

CHRONOS (CAFE-like)

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

Morbidität: EASI - EASI 75 ($\geq 75\%$ Verbesserung des EASI Index Scores)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 2,26 [1,87; 2,72]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,57 [1,31; 1,88]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,99 [1,46; 2,70]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,16 [2,01; 4,97]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,65 [1,06; 2,56]; p-Wert: 0,0267).

Morbidität: EASI - EASI 90 ($\geq 90\%$ Verbesserung des EASI Index Scores)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 90 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,88 [2,04; 4,08]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,99 [1,52; 2,61]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 90 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,30 [1,97; 5,51]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 90 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 6,18 [2,43; 15,70]; p-Wert: 0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,99 [1,07; 3,70]; p-Wert: 0,0292).

Morbidität: Juckreiz (Peak Pruritus NRS) - Anteil der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,11 [1,68; 2,63]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,90 [1,48; 2,43]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,65 [1,65; 4,26]; p-Wert: $<0,0001$).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,35 [1,36; 4,07]; p-Wert: 0,0023). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,58 [0,99; 2,53]; p-Wert: 0,0566).

Morbidität: Juckreiz (Peak Pruritus NRS) - Anteil der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,70 [1,43; 2,03]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,65 [1,36; 2,01]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,31 [1,60; 3,32]; p-Wert: $<0,0001$).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,92 [1,29; 2,86]; p-Wert: 0,0013). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,69 [1,11; 2,57]; p-Wert: 0,0147).

Morbidität: Juckreiz (Peak Pruritus NRS) – Veränderung der NRS*Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: -1,71 [-2,173; -1,239]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen (Hedges' g [95%-KI]: -0,833 [-1,061; -0,605] zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,71 [-2,371; -1,048]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,733 [-1,016; -0,449]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

*Teilpopulation mit „high unmet medical need“**CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -1,79 [-2,320; -1,259]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen (Hedges' g [95%-KI]: -0,909 [-1,178; -0,640]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,4 [-2,3; -0,4]; p-Wert: 0,0044) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,748 [-1,259; -0,238]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,1 [-2,6; 0,4]; p-Wert: 0,1519).

Morbidität: SCORAD – SCORAD 50 ($\geq 50\%$ Verbesserung des SCORAD Scores)*Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,17 [1,82; 2,59]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52

ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,73 [1,47; 2,05]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,34 [1,69; 3,25]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,03 [1,99; 4,62]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,17 [1,51; 3,12]; p-Wert: <0,0001).

Morbidität: SCORAD – SCORAD 75 ($\geq 75\%$ Verbesserung des SCORAD Scores)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 75 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,43 [1,57; 3,75]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,22 [1,53; 3,22]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 75 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,93 [1,50; 5,70]; p-Wert: 0,0016).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 75 (RR [95%-KI]: 3,62 [0,88; 14,84]; p-Wert: 0,0740). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,49 [0,57; 3,89]; p-Wert: 0,4136).

Morbidität: SCORAD - SCORAD 90 ($\geq 90\%$ Verbesserung des SCORAD Scores)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 90 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 8,06 [2,62; 24,72]; p-Wert: 0,0003). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,72 [0,84; 3,52]; p-Wert: 0,1360).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 90 (RR [95%-KI]: 3,36 [0,95; 11,89]; p-Wert: 0,0596).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 90 (RR [95%-KI]: 0,88 [0,04; 20,77]; p-Wert: 0,9362). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,07 [0,23; 5,07]; p-Wert: 0,9285).

Morbidität: POEM - Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,49 [1,33; 1,67]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,47 [1,32; 1,65]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,70 [1,39; 2,09]; p-Wert: $<0,0001$).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,26]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein

statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,59 [1,24; 2,04]; p-Wert: 0,0002).

Morbidität: POEM - Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,40 [1,27; 1,54]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,38 [1,26; 1,52]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,73 [1,43; 2,10]; p-Wert: $<0,0001$).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,48 [1,20; 1,83]; p-Wert: 0,0003). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,46 [1,19; 1,78]; p-Wert: 0,0003).

Morbidität: POEM – Veränderung des POEM

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -6,8 [-8,20; -5,40]; p-Wert: $<0,0001$) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -1,11 [-1,34; -0,88]) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,1 [-8,77; -5,42]; p-Wert: $<0,0001$) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,07 [-1,32; -0,82]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -7,4 [-9,13; -5,70]; p-Wert: $<0,0001$) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -1,162 [-1,430; -0,894]) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -7,0 [-10,2; -3,7]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -1,098 [-1,607; -0,588]) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,3 [-11,0; -3,6]; p-Wert: 0,0002) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,067 [-1,611; -0,523]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Morbidität: EQ-5D VAS - Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,27 [1,11; 1,46]; p-Wert: 0,0004). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,29 [1,15; 1,46]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,47 [1,22; 1,76]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ (RR [95%-KI]: 1,00 [0,76; 1,33]; p-Wert: 0,9759). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,11 [0,90; 1,36]; p-Wert: 0,3240).

Morbidität: EQ-5D – Veränderung der VAS***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: 9,0 [5,21; 12,83], p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: 0,543 [0,314; 0,772]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 7,9 [3,80; 11,93]; p=0,0002) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,491 [0,237; 0,745]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: 15,0 [9,89; 20,21]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: 0,782 [0,514; 1,049]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,4 [-8,2; 9,0]; p-Wert: 0,9246).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,6 [-7,1; 12,3]; p-Wert: 0,5981).

Morbidität: symptomatischer Schub - Anzahl symptomatischer Schübe

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 17 (N=106) und im Kontrollarm 216 symptomatische Schübe (N=315) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (Rate Ratio [95%-KI]: 0,22 [0,128; 0,391]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 5 (N=23) und im Kontrollarm 61 (N=61) symptomatische Schübe auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,24 [0,075; 0,747]; p-Wert: 0,0141).

Morbidität: symptomatischer Schub – Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,205 [0,089; 0,472]).

Zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,256 [0,148; 0,445]).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CHRONOS (CAFE-like)***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,280 [0,065; 1,206]).

Zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,346 [0,120; 0,996]).

Morbidität: Schlafstörungen – Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -1,3 [-1,8; -0,9]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,647 [-0,876; -0,418]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,2 [-1,6; -0,7]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,610 [-0,864; -0,356]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -2,0 [-2,6; -1,3]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,820 [-1,088; -0,552]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -1,7 [-2,9; -0,4]; p-Wert: 0,0091) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch ist dieser nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,690 [-1,205; -0,175]).

Zu Woche 52 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,8 [-1,9; 0,4]; p-Wert: 0,1862).

Morbidität: Schlafstörungen - Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen - Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Abnahme ≥ 1 Kategorie der Frage 2 des POEM zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,42 [1,24; 1,62]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,45 [1,27; 1,65]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,38 [1,12; 1,69]; p-Wert: 0,0022).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,53 [1,18; 1,96]; p-Wert: 0,0011). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,46 [1,19; 1,78]; p-Wert: 0,0003).

Morbidität: Schlafstörungen - Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen - Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der 0 oder 1 Responder mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,71 [1,35; 2,18]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,08 [1,64; 2,64]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,09 [1,36; 3,22]; p-Wert: 0,0008).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,34 [1,46; 3,75]; p-Wert: 0,0004). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,30 [1,53; 3,46]; p-Wert: <0,0001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI - Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,34 [2,29; 4,87]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,46 [1,68; 3,62]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,31 [1,31; 4,07]; p-Wert: 0,0039).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 2,81 [0,77; 10,24]; p-Wert: 0,1175). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,86 [0,76; 4,53]; p-Wert: 0,1720).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI - Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,31 [1,17; 1,47]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,27 [1,15; 1,41]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,74 [1,40; 2,17]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,26 [0,99; 1,62]; p-Wert: 0,0636). Zu Woche 52 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,24 [1,06; 1,45]; p-Wert: 0,0069).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI – Veränderung des DLQI***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Es zeigt sich unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zu Woche 16 ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -3,5 [-4,62; -2,44]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,737 [-0,965; -0,509]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,7 [-4,88; -2,56]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,811 [-1,063; -0,558]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -4,8 [-6,13; -3,49]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,977 [-1,245; -0,708]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -3,1 [-5,7; -0,6]; p-Wert: 0,0141) Unterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch ist dieser nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,640 [-1,149; -0,131]).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,0 [-6,9; -1,1]; p-Wert: 0,0082), jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,737 [-1,279; -0,195]).

Im Großteil der Fälle bestätigt die hochkonservative Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Analysen.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,95; 1,24]; p-Wert: 0,2426). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,07 [0,99; 1,15]; p-Wert: 0,0834).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,04 [0,87; 1,23]; p-Wert: 0,6851).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,98 [0,73; 1,33]; p-Wert: 0,9057). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,88; 1,18]; p-Wert: 0,8248).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild (RR [95%-KI]: 1,39 [1,05; 1,84]; p-Wert: 0,0234). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,28 [0,91; 1,80]; p-Wert: 0,1547).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild (RR [95%-KI]: 1,51 [1,02; 2,25]; p-Wert: 0,0403).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild (RR [95%-KI]: 1,27 [0,63; 2,57];

p-Wert: 0,5053). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,69 [0,68; 4,25]; p-Wert: 0,2606).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad moderat (RR [95%-KI]: 0,83 [0,60; 1,16]; p-Wert: 0,2757). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,99 [0,80; 1,22]; p-Wert: 0,9254).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad moderat (RR [95%-KI]: 0,82 [0,55; 1,22]; p-Wert: 0,3267).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad moderat (RR [95%-KI]: 0,92 [0,48; 1,78]; p-Wert: 0,8142). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,03 [0,67; 1,60]; p-Wert: 0,8862).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer (RR [95%-KI]: 1,04 [0,34; 3,20]; p-Wert: 0,9437). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,95 [0,48; 1,89]; p-Wert: 0,8936).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer (RR [95%-KI]: 0,50 [0,18; 1,43]; p-Wert: 0,1974).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer (RR [95%-KI]: 0,42 [0,05; 3,34]; p-Wert: 0,4146). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,54 [0,17; 1,73]; p-Wert: 0,3021).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (RR [95%-KI]: 1,43 [0,36; 5,63]; p-Wert: 0,6073). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,20; 1,64]; p-Wert: 0,2988).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,14; 7,04]; p-Wert: 0,9925).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (RR [95%-KI]: 5,08 [0,48; 53,49]; p-Wert: 0,1757). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,18; 3,91]; p-Wert: 0,8317).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (RR [95%-KI]: 0,19 [0,03; 1,43]; p-Wert: 0,1068). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 1,12]; p-Wert: 0,0755).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (RR [95%-KI]: 1,27 [0,12; 13,37]; p-Wert: 0,8418). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,25; 6,49]; p-Wert: 0,7732).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen (RR [95%-KI]: 8,54 [0,35; 208,12]; p-Wert: 0,1880). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,91 [0,32; 11,28]; p-Wert: 0,4755).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 3,03 [0,12; 73,51]; p-Wert: 0,4960).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,03; 11,77]; p-Wert: 0,7155). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,92]; p-Wert: 0,4912).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Opportunistische Infektionen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich opportunistischer Infektionen (RR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,92]; p-Wert: 0,4912). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,52 [0,12; 2,31]; p-Wert: 0,3909).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Schwere Infektionen)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich schwerer Infektionen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,03; 11,77]; p-Wert: 0,7155). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,26 [0,01; 4,64]; p-Wert: 0,3588).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 3,03 [0,12; 73,51]; p-Wert: 0,4960).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Akute allergische Reaktionen)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich allergischer Reaktionen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 traten bei keinem Patienten Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome auf. Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 traten bei keinem Patienten Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome auf.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Superinfektionen [Hautinfektionen ohne Herpesinfektionen])

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Superinfektionen (RR [95%-KI]: 0,61 [0,34; 1,10]; p-Wert: 0,1015).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,22 [0,05; 1,01]; p-Wert: 0,0521).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 52 kein signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,35; 2,93]; p-Wert: 0,9756).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Anzahl der Superinfektionen [Hautinfektionen ohne Herpesinfektionen])

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 15 und im Kontrollarm 80 Superinfektionen auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,52 [0,273; 0,990]; p-Wert: 0,0467).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 traten im Dupilumab-Arm zwei und im Kontrollarm zehn Superinfektionen auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,20 [0,044; 0,943]; p-Wert: 0,0418).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm vier und im Kontrollarm elf Superinfektionen auf. Da für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) das Negativ-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird kein Vergleich dargestellt.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,80]; p-Wert: 0,0026). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,80 [0,63; 0,997]; p-Wert: 0,0471).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CHRONOS (CAFE-like)***

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 hinsichtlich der Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,61 [0,29; 1,30]; p-Wert: 0,1998). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,56; 1,28]; p-Wert: 0,4319).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Hinsichtlich der atopischen Dermatitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,41 [0,23; 0,72]; p-Wert: 0,0019). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p-Wert: 0,0134).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Bezüglich der atopischen Dermatitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,23; 1,13]; p-Wert: 0,0961).

CHRONOS (CAFE-like)

Bezüglich der atopischen Dermatitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 16 (RR [95%-KI]: 0,61 [0,26; 1,42]; p-Wert: 0,2487). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,40]; p-Wert: 0,6913).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Augenerkrankungen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Augenerkrankungen (SOC) zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 3,47 [1,97; 6,11]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 2,12 [1,44; 3,12]; p-Wert: 0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Augenerkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 1,41 [0,77; 2,59]; p-Wert: 0,2636).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Augenerkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 1,78 [0,77; 4,13]; p-Wert: 0,1802). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,59; 2,76]; p-Wert: 0,5443).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Bezüglich der allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 2,00 [0,78; 5,14]; p-Wert: 0,1476). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,96 [1,001; 3,83]; p-Wert: 0,0495).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Bezüglich der allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 2,31 [0,99; 5,38]; p-Wert: 0,0531).

CHRONOS (CAFE-like)

Bezüglich der allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,06; 4,13]; p-Wert: 0,5266). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,35; 4,68]; p-Wert: 0,7185).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden (SOC) zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,79 [1,07; 2,99]; p-Wert: 0,0267). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,63 [1,09; 2,43]; p-Wert: 0,0171).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der allgemeine Erkrankungen und Beschwerden (SOC) (RR [95%-

KI]: 1,13 [0,38; 3,32]; p-Wert: 0,8248). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,98 [0,39; 2,45]; p-Wert: 0,9613).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Bezüglich der Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,75 [0,85; 3,59]; p-Wert: 0,1266). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,91 [1,05; 3,46]; p-Wert: 0,0329).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,18; 3,91]; p-Wert: 0,8317). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,12; 2,15]; p-Wert: 0,3580).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,53]; p-Wert: 0,4553).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Bezüglich Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 4,04 [1,17; 13,90]; p-Wert: 0,0270).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu Woche 16 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,50; 1,82]; p-Wert: 0,8879). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,73 [0,43; 1,23]; p-Wert: 0,2347).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) (RR [95%-KI]: 0,57 [0,26; 1,23]; p-Wert: 0,1505).

CHRONOS (CAFE-like)

Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu Woche 16 keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,28 [0,04; 2,11]; p-Wert: 0,2179). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,20 [0,03; 1,41]; p-Wert: 0,1059).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (RR [95%-KI]: 0,78 [0,33; 1,88]; p-Wert: 0,5803). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,35; 1,22]; p-Wert: 0,1817).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu Woche 16 keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,12; 13,37]; p-Wert: 0,8418). Zu Woche 52 besteht kein

statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,53 [0,39; 5,89]; p-Wert: 0,5405).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 1,01]; p-Wert: 0,0522).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Hinsichtlich der allergischen Rhinitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 7,07 [0,88; 56,45]; p-Wert: 0,0652).

Subgruppenanalyse

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung der CHRONOS-Studie ergaben sich für die Endpunkte Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4), SCORAD 75, SCORAD 90, POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4), EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$), DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1) zu keinem der untersuchten Zeitpunkte Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter, das Geschlecht, die Region, den Schweregrad der Erkrankung oder die Zugehörigkeit zur Subpopulation 3 (CHRONOS [CAFE-like]). Für den EASI 75 zeigte sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0177) und zu Woche 52 durch die Region (p=0,0397). Für den EASI 90 liegt zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0459) vor. Für den SCORAD 50 zeigte sich zu

Woche 16 eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0042$). Für die Anzahl symptomatischer Schübe ergibt sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0098$) und den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p<0,0001$). Für die Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub ergibt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0376$). Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen anhand der VAS des SCORAD, zeigen sich zu Woche 16 und Woche 52 Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0009$; $p=0,0341$) und zu Woche 16 für den Schweregrad der Erkrankung ($p<0,0001$). Für die Einzelkomponente des POEM (Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen) zeigt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0473$). Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen zeigen sich keine Effektmodifikationen. Für den Endpunkt Anzahl der Superinfektionen besteht zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p=0,0271$). Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Superinfektion zeigt sich keine Effektmodifikation. Mit Ausnahme des PT allergische Konjunktivitis und des PT Reaktionen an der Injektionsstelle ergaben sich für unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens mehr als fünf Prozentpunkte betrug, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren. Für das Auftreten einer allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0344$), für die Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) zeigen sich jeweils Effektmodifikationen durch das Geschlecht ($p=0,0150$) und die Zugehörigkeit zur Subpopulation 3 (CAFE-like) ($p=0,0315$).

Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Für die Studie CAFE ergaben sich für die Endpunkte EASI 75, EASI 90, Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4), SCORAD 75, SCORAD 90, POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4), EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$), Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen (Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen), DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1) zu Woche 16 keine Effektmodifikationen durch das Alter, das Geschlecht, die Region, den Schweregrad der Erkrankung und die Ciclosporin-Vorbehandlung. Für den SCORAD 50 zeigte sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p=0,0401$). Hinsichtlich der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zeigt sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p=0,0057$). Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zeigten sich keine

Effektmodifikationen. Für milde unerwünschte Ereignisse besteht eine Effektmodifikation durch die Ciclosporin-Vorbehandlung ($p=0,0406$). Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich für atopische Dermatitis (PT), Augenerkrankungen (SOC), allergische Konjunktivitis (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Konjunktivitis (PT), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) und allergische Rhinitis (PT) keine Effektmodifikation. Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigte sich eine Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0262$).

Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE])

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Mortalität	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
Morbidität	
EASI 75	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,26 [1,87; 2,72]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,57 [1,31; 1,88]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,46; 2,70]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,16 [2,01; 4,97]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,65 [1,06; 2,56]
EASI 90	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,88 [2,04; 4,08]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,52; 2,61]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,30 [1,97; 5,51]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 6,18 [2,43; 15,70]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,07; 3,70]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,11 [1,68; 2,63]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,90 [1,48; 2,43]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,65 [1,65; 4,26]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,35 [1,36; 4,07]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,58 [0,99; 2,53]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,70 [1,43; 2,03]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,65 [1,36; 2,01]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,31 [1,60; 3,32]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,92 [1,29; 2,86]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,69 [1,11; 2,57]
Veränderung der Peak Pruritus NRS	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -1,71 [-2,173; -1,239] Hedges' g: -0,833 [-1,061; -0,605]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -1,71 [-2,371; -1,048] Hedges' g: -0,733 [-1,016; -0,449]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -1,79 [-2,320; -1,259] Hedges' g: -0,909 [-1,178; -0,640]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -1,4 [-2,3; -0,4] Hedges' g: -0,748 [-1,259; -0,238]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -1,1 [-2,6; 0,4] Hedges' g: -0,464 [-1,101; 0,174]
SCORAD 50	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,17 [1,82; 2,59]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,73 [1,47; 2,05]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,34 [1,69; 3,25]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,03 [1,99; 4,62]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 2,17 [1,51; 3,12]
SCORAD 75	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,43 [1,57; 3,75]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,22 [1,53; 3,22]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,93 [1,50; 5,70]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,62 [0,88; 14,84]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,49 [0,57; 3,89]
SCORAD 90	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 8,06 [2,62; 24,72]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,72 [0,84; 3,52]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,36 [0,95; 11,89]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,88 [0,04; 20,77]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,07 [0,23; 5,07]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,49 [1,33; 1,67]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,47 [1,32; 1,65]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,70 [1,39; 2,09]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,76 [1,36; 2,26]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,59 [1,24; 2,04]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥3	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,40 [1,27; 1,54]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,38 [1,26; 1,52]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,73 [1,43; 2,10]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,48 [1,20; 1,83]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,46 [1,19; 1,78]
Veränderung des POEM	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -6,8 [-8,20; -5,40] Hedges' g: -1,11 [-1,34; -0,88]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -7,1 [-8,77; -5,42] Hedges' g: -1,07 [-1,32; -0,82]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -7,4 [-9,13; -5,70] Hedges' g: -1,162 [-1,430; -0,894]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -7,0 [-10,2; -3,7] Hedges' g: -1,098 [-1,607; -0,588]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -7,3 [-11,0; -3,6] Hedges' g: -1,067 [-1,611; -0,523]
Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [1,11; 1,46]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,29 [1,15; 1,46]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,47 [1,22; 1,76]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,00 [0,76; 1,33]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,11 [0,90; 1,36]
Veränderung der VAS des EQ-5D	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : 9,0 [5,21; 12,83] Hedges' g: 0,543 [0,314; 0,772]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : 7,9 [3,80; 11,93] Hedges' g: 0,491 [0,237; 0,745]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : 15,0 [9,89; 20,21] Hedges' g: 0,782 [0,514; 1,049]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : 0,4 [-8,2; 9,0] Hedges' g: 0,025 [-0,490; 0,540]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : 2,6 [-7,1; 12,3] Hedges' g: 0,147 [-0,405; 0,699]
Anzahl symptomatischer Schübe	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,22 [0,128; 0,391]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,24 [0,075; 0,747]
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	HR ⁴ : 0,205 [0,089; 0,472]
CHRONOS 52 Wochen	HR ⁴ : 0,256 [0,148; 0,445]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	HR ⁴ : 0,280 [0,065; 1,206]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	HR ⁴ : 0,346 [0,120; 0,996]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -1,3 [-1,8, -0,9] Hedges' g: -0,647 [-0,876, -0,418]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -1,2 [-1,6; -0,7] Hedges' g: -0,610 [-0,864; -0,356]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -2,0 [-2,6; -1,3] Hedges' g: -0,820 [-1,088; -0,552]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -1,7 [-2,9; -0,4] Hedges' g: -0,690 [-1,205; -0,175]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -0,8 [-1,9; 0,4] Hedges' g: -0,371 [-0,925; 0,182]
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,42 [1,24; 1,62]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,45 [1,27; 1,65]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,38 [1,12; 1,69]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,53 [1,18; 1,96]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,46 [1,19; 1,78]
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,71 [1,35; 2,18]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,08 [1,64; 2,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,09 [1,36; 3,22]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,34 [1,46; 3,75]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 2,30 [1,53; 3,46]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 3,34 [2,29; 4,87]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,46 [1,68; 3,62]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,31 [1,31; 4,07]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,81 [0,77; 10,24]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,86 [0,76; 4,53]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,31 [1,17; 1,47]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [1,15; 1,41]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,74 [1,40; 2,17]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,26 [0,99; 1,62]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,24 [1,06; 1,45]
Veränderung des DLQI	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -3,5 [-4,62; -2,44] Hedges' g: -0,737 [-0,965; -0,509]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -3,7 [-4,88; -2,56] Hedges' g: -0,811 [-1,063; -0,558]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -4,8 [-6,13; -3,49] Hedges' g: -0,977 [-1,245; -0,708]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -3,1 [-5,7; -0,6] Hedges' g: -0,640 [-1,149; -0,131]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -4,0 [-6,9; -1,1] Hedges' g: -0,737 [-1,279; -0,195]
Sicherheit	
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,08 [0,95; 1,24]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,07 [0,99; 1,15]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,04 [0,87; 1,23]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,98 [0,73; 1,33]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,02 [0,88; 1,18]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,39 [1,05; 1,84]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,28 [0,91; 1,80]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,51 [1,02; 2,25]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,63; 2,57]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,69 [0,68; 4,25]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,83 [0,60; 1,16]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,99 [0,80; 1,22]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,82 [0,55; 1,22]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,92 [0,48; 1,78]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,03 [0,67; 1,60]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,04 [0,34; 3,20]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,48; 1,89]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,50 [0,18; 1,43]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,42 [0,05; 3,34]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,54 [0,17; 1,73]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,43 [0,36; 5,63]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,20; 1,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,01 [0,14; 7,04]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 5,08 [0,48; 53,49]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,85 [0,18; 3,91]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,19 [0,03; 1,43]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,11; 1,12]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,12; 13,37]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,25; 6,49]
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	
UESI - Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 8,54 [0,35; 208,12]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,91 [0,32; 11,28]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,03 [0,12; 73,51]
UESI - Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,03; 11,77]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,48 [0,06; 3,92]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]
UESI - Opportunistische Infektionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,48 [0,06; 3,92]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,52 [0,12; 2,31]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]
UESI - Schwere Infektionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,03; 11,77]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,26 [0,01; 4,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,03 [0,12; 73,51]
UESI - Akute allergische Reaktionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,04; 23,12]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,04; 23,12]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
UESI - Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,04; 23,12]
UESI - Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,61 [0,34; 1,10]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,22 [0,05; 1,01]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,02 [0,35; 2,93]
UESI - Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,52 [0,273; 0,990]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,20 [0,044; 0,943]
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,52 [0,34; 0,80]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,80 [0,63; 0,997]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,61 [0,29; 1,30]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,85 [0,56; 1,28]
PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,41 [0,23; 0,72]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,71 [0,54; 0,93]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,50 [0,23; 1,13]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,61 [0,26; 1,42]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,92 [0,60; 1,40]
SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 3,47 [1,97; 6,11]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,12 [1,44; 3,12]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,41 [0,77; 2,59]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,78 [0,77; 4,13]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,59; 2,76]
PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,00 [0,78; 5,14]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,96 [1,001; 3,83]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,31 [0,99; 5,38]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,51 [0,06; 4,13]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,35; 4,68]
SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,79 [1,07; 2,99]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,63 [1,09; 2,43]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,13 [0,38; 3,32]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,98 [0,39; 2,45]
PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,75 [0,85; 3,59]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,91 [1,05; 3,46]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,85 [0,18; 3,91]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,51 [0,12; 2,15]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,12 [0,83; 1,53]
PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 4,04 [1,17; 13,90]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,50; 1,82]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,73 [0,43; 1,23]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,26; 1,23]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,28 [0,04; 2,11]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,20 [0,03; 1,41]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,78 [0,33; 1,88]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,66 [0,35; 1,22]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,12; 13,37]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,53 [0,39; 5,89]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,11; 1,01]
PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 7,07 [0,88; 56,45]
1: Alle RR lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert 2: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 3: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52 adjustiert für Stratifikationsfaktoren 4: HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell adjustiert für Stratifikationsfaktoren DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschte Ereignissen von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die atopische Dermatitis ist eine chronische Hauterkrankung, in deren Verlauf sich Phasen von Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln (Werfel et al., 2016). Die Symptome, insbesondere der von vielen Patienten als unerträglich beschriebene Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Besonders sichtbare Läsionen (Gesicht, Hals, Hände) haben einen negativen Einfluss auf das Selbstbewusstsein der Patienten. (Zuberbier et al., 2006). Dies kann zu erheblichen Störungen der Schul- und Arbeitsleistungen sowie Schwierigkeiten im sozialen Umfeld führen; die Patienten ziehen sich aus der Öffentlichkeit zurück. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Erkrankungen sowie Depressionen gezeigt (Takaki

und Ishii, 2013; Dalgard et al., 2015; Eckert et al., 2016; Simpson et al., 2016; Werfel et al., 2016).

Eine Behandlung der atopischen Dermatitis mit kurativem Anspruch besteht zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Bei der Wahl der Therapie steht derzeit die Linderung der Symptomatik während der Exazerbationen im Mittelpunkt, da die verfügbaren Therapieoptionen Beschränkungen hinsichtlich der Anwendungsdauer unterworfen sind. Es existiert derzeit keine Therapie, die gezielt in den zugrunde liegenden chronischen Entzündungsprozess eingreift. Für viele Patienten mit leichteren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis bietet das momentan verfügbare Therapiespektrum ausreichende Möglichkeiten, die Symptomatik zu kontrollieren. Für Patienten mit mittelschweren und schweren Formen, insbesondere jedoch für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, besteht dagegen ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, da die bisherigen systemischen Therapieoptionen aufgrund gravierender Nebenwirkungen für eine Langzeitanwendung ungeeignet und darüber hinaus in vielen Fällen nicht ausreichend wirksam sind.

Darüber hinaus gibt es Patientengruppen, die für eine längerfristige systemische Therapie nicht geeignet sind, da systemische Glukokortikosteroide höchstens für kurzfristige Behandlungen empfohlen werden (Werfel et al., 2016) und Ciclosporin für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten ebenfalls nicht empfohlen wird. Dabei handelt es sich insbesondere um Hypertonie und Niereninsuffizienz. In einer Studie des Robert Koch-Instituts wurde unter 18- bis 79-Jährigen ein Anteil von 2,3% mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in Deutschland ermittelt. Für die Hypertonie beträgt der entsprechende Anteil unter Erwachsenen etwa 28%.

Der vollständig humane Antikörper Dupilumab (Dupixent[®]) ist seit mehreren Dekaden die erste Innovation im Therapiegebiet atopische Dermatitis, die den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden Population adressiert.

Dupilumab ist zugelassen für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Das vorliegende Dossier stellt den Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der ZVT „patientenindividuell optimiertes Therapieregime“ dar.

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien CHRONOS (R668-AD-1224) und CAFE (R668-AD-1424) herangezogen. Die Umsetzung der ZVT ist in beiden Studien gegeben, da für jeden einzelnen Patienten eine individuell am besten geeignete Therapieanpassung gewährleistet war:

Die Patienten konnten ihre Hintergrundtherapie mit topischen Glukokortikosteroiden (TCS) der Klassen I und II individuell an ihre jeweilige Symptomatik anpassen und gegebenenfalls auch ganz absetzen. Problemregionen konnten in der Studie CHRONOS mit topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt werden. Wenn die Hintergrundtherapie die Symptome nicht ausreichend kontrollierte, konnten die Patienten mit Rescue-Therapien behandelt werden. Der Prüfarzt hatte dabei die Möglichkeit, die für den einzelnen Patienten optimale

Therapie auszuwählen. Hierbei wurden individuelle Kriterien wie Therapieansprechen, Verträglichkeit oder Vorbehandlungen berücksichtigt. Patienten, die Rescue-Therapien erhielten, wurden weiter beobachtet, auch wenn sie die Studienmedikation unterbrechen mussten oder das Protokoll verletzt wurde. Für die Nutzenbewertung wurde der Vergleich der Behandlungsstrategien herangezogen, bei dem die Ergebnisse beider Interventionsgruppen unabhängig davon, ob eine Rescue-Therapie erfolgte oder nicht, gegenübergestellt wurden. Ein solches Vorgehen spiegelt am besten den Versorgungsalltag wieder und ist daher der für die Nutzenbewertung adäquate Weg.

Eine ausführliche Begründung für die Umsetzung der ZVT findet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Bewertung erfolgt anhand von Endpunkten aus den patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Endpunkte und ihre Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zunächst auf Endpunktebene zusammengeführt; im Anschluss wird eine zusammenfassende Nutzaussage zu Dupilumab vorgenommen. Die Ableitung erfolgt dabei primär anhand der Ergebnisse der CHRONOS-Studie zu Woche 52, da bei der auf Dauer angelegten Behandlung mit Dupilumab vor allem langfristige Therapieeffekte für die Beurteilung des Zusatznutzens im Vordergrund stehen. Bei studienübergreifend konsistenten Ergebnissen wird die Ableitung eines Zusatznutzens durch die Ergebnisse der CAFE-Studie gestützt. In diesen Fällen liegen konsistente Daten aus zwei Studien vor, so dass Ergebnisse der Wahrscheinlichkeit „Beleg“ abgeleitet werden können.

Mortalität

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ verstarb ein Patient in einem bewertungsrelevanten Studienarm. Für die Mortalität kann daher kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Morbidität

EASI

Der EASI beschreibt das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche und die Intensität der Hautveränderungen und somit deutlich sichtbare Zeichen der Erkrankung, die den Patienten erheblich beeinträchtigen können. Patienten mit einem EASI über 21 gelten als schwer erkrankt (s. Tabelle 4-5). Der mediane Ausgangswert lag in beiden Studien bei etwa 30 und damit deutlich im Bereich der schweren Erkrankung. Der EASI wird daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

EASI 75

Das EASI-75-Ansprechen war co-primärer Endpunkt in der Studie CHRONOS und primärer Endpunkt in der Studie CAFE.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,26 [1,87; 2,72] bzw. 1,57 [1,31; 1,88]).

Für die High-Unmet-Need-Population zeigt sich nach 16 Wochen sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 1,99 [1,46; 2,70]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 3,16 [2,01; 4,97]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,65 [1,06; 2,56]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Somit ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

EASI 90

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,88 [2,04; 4,08] bzw. 1,99 [1,52; 2,61]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 3,30 [1,97; 5,51]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 6,18 [2,43; 15,70]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,99 [1,07; 3,70]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Juckreiz

Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis. Er wird von vielen Patienten als unerträglich eingestuft. In den eingeschlossenen Studien wurde der Juckreiz mittels der Peak Pruritus NRS erfasst. Der mediane Ausgangswert lag in der CHRONOS-Studie bei etwa 7,6, in der CAFE-Studie bei etwa 7,0, wobei ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entspricht. Der Juckreiz wird daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,11 [1,68; 2,63] bzw. 1,90 [1,48; 2,43]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 sowohl in der CAFE-Studie

(RR [95%-KI]: 2,65 [1,65; 4,26]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 2,35 [1,36; 4,07]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT.

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Veränderung der NRS gegenüber dem Baseline-Wert für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 Wochen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

SCORAD

Der SCORAD beschreibt die flächenhafte Ausdehnung der Erkrankung, die Intensität der Hautveränderungen und die vom Patienten beurteilten Parameter Schlaflosigkeit und Juckreiz. Alle Komponenten können den Patienten erheblich beeinträchtigen. Patienten mit einem SCORAD über 50 gelten als schwer erkrankt (s. Tabelle 4-4). Der mediane Ausgangswert lag in beiden Studien bei etwa 66 und damit deutlich im Bereich der schweren Erkrankung. Der SCORAD wird daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

SCORAD 50

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,17 [1,82; 2,59] bzw. 1,73 [1,47; 2,05]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 2,34 [1,69; 3,25]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 3,03 [1,99; 4,62]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,17 [1,51; 3,12]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

SCORAD 75

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,43 [1,57; 3,75] bzw. 2,22 [1,53; 3,22]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,93 [1,50; 5,70]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

SCORAD 90

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich zwar nach 16 Wochen, jedoch nicht nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit kann hierfür kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

POEM

Der POEM erfasst die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten. Da die Schwere der Symptome dabei nicht erfasst wird, wird der POEM der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,49 [1,33; 1,67] bzw. 1,47 [1,32; 1,65]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 1,70 [1,39; 2,09]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,26]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,59 [1,24; 2,04]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical

need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Veränderung des POEM gegenüber dem Baseline-Wert für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS gibt die Einschätzung des Patienten über seinen Gesundheitszustand wieder und wird der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS um $\geq 3,82$ ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,27 [1,11; 1,46] bzw. 1,29 [1,15; 1,46]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS um $\geq 3,82$ nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,47 [1,22; 1,76]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Baseline-Wert zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 Wochen in der CAFE-Studie statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Symptomatische Schübe

Bei atopischer Dermatitis treten typischerweise immer wieder akute Verschlechterungen (Schübe) auf. Obwohl eine einheitliche Definition eines Schubs nicht existiert, sind sich Experten, die mit der Behandlung von atopischer Dermatitis befasst sind, einig, dass eine Verschlechterung, die mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation einhergeht, als ein Schub anzusehen ist. Dementsprechend wurde in den eingeschlossenen Studien ein Schub operationalisiert als eine Verschlechterung der Erkrankung, die so gravierend ist, dass eine Rescue-Therapie notwendig wird. Symptomatische Schübe werden daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Da in der CAFE-Studie die Schübe nicht erfasst wurden, wird nur für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung ein Zusatznutzen abgeleitet.

Anzahl symptomatischer Schübe

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (Rate Ratio [95%-KI]: 0,22 [0,128; 0,391]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 52 Wochen in der CAFE-like-Population ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 0,24 [0,075; 0,747]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (HR [95%-KI]: 0,205 [0,089; 0,472] bzw. HR [95%-KI]: 0,256 [0,148; 0,445]).

Diese Reduktion des Schubrisikos um 74,4% stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Schlafstörungen

Schlafstörungen, vor allem aufgrund des starken Juckreizes, stellen eine häufige Folge von atopischer Dermatitis dar.

VAS des SCORAD für Schlafstörungen

Die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD misst die Einschätzung des Patienten über die Schwere ihrer Schlafstörungen. Der mittlere Ausgangswert lag in der CHRONOS-Studie bei etwas über 5, in der CAFE-Studie bei knapp 4,5, wobei ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Schlafstörungen entspricht. Aufgrund der großen Belastung, die Schlafstörungen für den Patienten darstellen können, wird die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (MWD [95%-KI]: -1,3 [-1,8; -0,9] bzw. -1,2 [-1,6; -0,7]). Dieser Vorteil ist auch klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,647 [-0,876; -0,418] bzw. -0,610 [-0,864; -0,356]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT

(MWD [95%-KI]: -2,0 [-2,6; -1,3]. Dieser Vorteil ist auch klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,820 [-1,088; -0,552]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen

Frage 2 des POEM lautet: „In wie vielen Nächten in der letzten Woche war Ihre Nachtruhe aufgrund Ihres Ekzems gestört?“. Da die Schwere der Schlaflosigkeit dabei nicht erfasst wird, wird die Einzelkomponente POEM für Schlafstörungen der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen Score von 0-1 erreicht haben und eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien zeigen, ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,71 [1,35; 2,18] bzw. 2,08 [1,64; 2,64]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen Score von 0-1 erreicht haben und eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien zeigen, sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 2,09 [1,36; 3,22]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 2,34 [1,46; 3,75]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,30 [1,53; 3,46]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 Kategorie zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI

Der DLQI ist ein weit verbreiteter validierter, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben, ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 3,34 [2,29; 4,87] bzw. 2,46 [1,68; 3,62]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben, nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,31 [1,31; 4,07]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zeigt sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich nach 16 Wochen in der CAFE-Studie und nach 52 Wochen in der CAFE-like-Population statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Veränderung des DLQI gegenüber dem Baseline-Wert für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Sicherheit

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Behandlung können den Patienten physisch und psychisch belasten und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität sowie zu einer verringerten Therapieadhärenz führen. Die Ergebnisse zur Sicherheit sind unerlässlich für die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Therapie.

Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild zeigt sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zwar zu Woche 16, aber nicht zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der moderaten oder schweren unerwünschten Ereignisse. Daher kann hierfür kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die **Anzahl der Superinfektionen** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (Rate Ratio [95%-KI]: 0,52 [0,273; 0,990]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied (Rate Ratio [95%-KI]: 0,20 [0,044; 0,943]), der jedoch ebenfalls als geringfügig betrachtet wird.

Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

Für die **SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95% KI]: 0,52 [0,34; 0,80] bzw. 0,80 [0,63; 0,997]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den **PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 0,41 [0,23; 0,72] bzw. 0,71 [0,54; 0,93]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **SOC Augenerkrankungen** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 3,47 [1,97; 6,11] bzw. 2,12 [1,44; 3,12]). Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen (Ausmaß beträchtlich) gegenüber der ZVT.

Für den **PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,96 [1,001; 3,83]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Schaden abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,79 [1,07; 2,99] bzw. 1,63 [1,09; 2,43]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Schaden abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für den **PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,91 [1,05; 3,46]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Schaden abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für alle anderen unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse

Lediglich bei der SOC Augenerkrankungen (Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen) zeigt sich ein fazitrelevanter Schadensaspekt. Dieser trat nur in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung auf.

Für alle anderen Operationalisierungen zeigen sich für Dupilumab und die ZVT vergleichbare Resultate.

Da für die CHRONOS-Studie eine überdurchschnittlich lange Behandlungsdauer von 52 Wochen gewählt wurde, konnten daher besonders gut auch langfristig auftretende Sicherheits-Parameter in der Anwendung von Dupilumab verlässlich abgebildet werden. Die Ergebnisse unterstreichen das positive Langzeit-Sicherheitsprofil und die gute Verträglichkeit von Dupilumab.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen. Dies gilt auch und insbesondere für die Subgruppenanalysen nach der Zugehörigkeit zur CAFE-like Teilpopulation (Subpopulation 3), also nach Eignung für eine Behandlung mit Ciclosporin, und zeigt, dass diese Population mit einem besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in gleichem Ausmaß von der Behandlung mit Dupilumab profitiert wie die Gesamtpopulation.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Insgesamt zeigt sich (bis auf den SCORAD 90) für alle Wirksamkeitsendpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der ZVT (s. Tabelle 4-161).

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität	
EASI 75	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EASI 90	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
SCORAD 50	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
SCORAD 75	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$)	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anzahl symptomatischer Schübe	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VAS des SCORAD für Schlafstörungen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Sicherheit	
SOC Augenerkrankungen	Hinweis auf einen geringeren Nutzen (Ausmaß beträchtlich)
Alle anderen Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala	

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen, zeigen sich keine fazitrelevanten Schadensaspekte, ebenso für die unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad und für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Ein Nachteil für Dupilumab zeigt sich lediglich bei der SOC Augenerkrankungen, die aber mit den üblichen Therapien (Applikation von wirkstofffreien oder – falls erforderlich – antiallergischen, antientzündlichen oder antibiotischen Augentropfen) gut behandelbar sind.

Dem gegenüber zeigt sich eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab. Es liegt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (Schwere und Ausmaß der Läsionen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) und der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die z. B. bei der Therapie mit OCS oder Ciclosporin einen limitierenden Faktor in der Therapie darstellen. Auch die Lebensqualität erfährt unter Dupilumab eine erhebliche Verbesserung im Vergleich zur ZVT. Für die überwiegende Zahl der Endpunkte kann ein Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich abgeleitet werden, in den meisten Fällen mit der Wahrscheinlichkeit „Beleg“.

In der Gesamtabwägung ergibt sich somit für Dupilumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Dupilumab ist somit eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Dupilumab ermöglicht erstmals eine zielgerichtete längerfristige systemische Therapie und zeichnet sich durch überlegene Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, die derzeit mit OCS oder Ciclosporin aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsspektrums lediglich kurzfristig behandelt werden können oder für diese Therapeutika aufgrund von Kontraindikationen oder unzureichendem Ansprechen nicht in Frage kommen, profitieren in besonderem Maße von der Behandlung mit Dupilumab.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Die atopische Dermatitis (atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, Neurodermitis) ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende entzündliche Hauterkrankung, die mit Juckreiz und einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut einhergeht. In der akuten Phase bilden sich gerötete, nässende, stark juckende Ekzeme, die im weiteren Verlauf chronifizieren können (Akdis et al., 2006). Der von vielen Patienten als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Bedingt durch den quälenden Juckreiz treten oft auch schwere Schlafstörungen auf (Fivenson et al., 2002; Langenbruch et al., 2014; Werfel et al., 2016).

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Population

Die gemäß Fachinformation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen kein Ciclosporin erhalten können und die daher einen besonders hohen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf haben (Teilpopulation mit „high unmet medical need“), werden zusätzlich separat dargestellt.

Konkretisierung der Population gemäß Zulassung hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung

Die deutsche Leitlinie Neurodermitis empfiehlt zur Objektivierung der Schweregradeinteilung die Verwendung von Schweregrad-Scores wie dem SCORAD, dem EASI oder dem einfacheren Investigator's Global Assessment (IGA), macht jedoch keine Angaben zu Schweregraden oder Schwellenwerten (Werfel et al., 2016). Auch in der US-amerikanischen Leitlinie findet sich keine Definition der Schweregrade, während es auf europäischer Ebene unterschiedliche Definitionen gibt: Die europäischen Leitlinien stufen einen SCORAD >40 als schwere Form der atopischen Dermatitis ein, einen SCORAD <20 als leichte Form (Ring et al., 2012a). Das Positionspapier der European Task Force on Atopic Dermatitis/European Academy of Dermatology and Venerology Eczema Task Force schlägt dagegen folgende Einteilung vor (Wollenberg et al., 2016):

Tabelle 4-4: Schweregradbeurteilung der Neurodermitis - SCORAD

Score/Schweregrad ^a	Definition
Leicht	SCORAD <25 oder vorübergehendes Ekzem
Mittelschwer	SCORAD 25-50 oder rezidivierendes Ekzem
Schwer	SCORAD >50 oder persistierendes Ekzem
a: Skala von 0-103 Punkten SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis	

Leshem et al. (Leshem et al., 2015) empfehlen eine Stratifizierung und Interpretation der Resultate des EASI-Scores wie folgt:

Tabelle 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - EASI

Score ^a	Definition
0	Clear (läsionsfreies Hautbild)
0,1 – 1,0	Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild)
1,1 – 7,0	Mild (leicht)
7,1 – 21,0	Moderate (mittelschwer)
21,1 – 50,0	Severe (schwer)
50,1 – 72,0	Very severe (sehr schwer)
a: Skala von 0-72 Punkten EASI: Eczema Area and Severity Index	

Der größere IGA-Score nimmt folgende Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis vor und berücksichtigt dabei Erythem, Schuppung und Induration:

Tabelle 4-6: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - IGA

Score ^a	Definition
0	Clear (läsionsfreies Hautbild)
1	Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild)
2	Mild (leicht ausgeprägte Erkrankung)
3	Moderate (mittelschwer ausgeprägte Erkrankung)
4	Severe (schwer ausgeprägte Erkrankung)
a: Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen vier und sieben Punkten umfassen (Futamura et al., 2016). An dieser Stelle wird beispielhaft eine Skala von 0-4 Punkten dargestellt, wie sie auch in Studien mit Dupilumab verwendet wurde (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016a). IGA: Investigator's Global Assessment	

Die Patientenpopulationen der im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierten Studien werden hinsichtlich des Schweregrads ihrer Erkrankung beurteilt und mit der Population gemäß Zulassung abgeglichen.

Konkretisierung der Zielpopulation hinsichtlich der Eignung für eine systemische Therapie

Für eine systemische Therapie ihrer atopischen Dermatitis kommen gemäß Stufenschema der deutschen Leitlinie Neurodermitis solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit rezeptpflichtigen topischen Therapien (TCS oder TCI) oder UV-Therapie nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz topischer Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab. Dupilumab kann mit oder ohne topische Glukokortikosteroid-Therapie eingesetzt werden. In die Nutzenbewertung sind Studien

einzuschließen, in denen Dupilumab gemäß den Angaben in der Fachinformation gegeben wird. Diese sieht eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab (zwei Injektionen zu je 300 mg nacheinander) an Tag 1 und anschließend einmal alle zwei Wochen eine subkutane Gabe von 300 mg Dupilumab vor.

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 09. Dezember 2016 benannte der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie als ZVT. Dabei sollen folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA [ohne UVA1]/Schmalband-UVB)
- Systemische Glukokortikoide
- Ciclosporin.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind folgende patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen:

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- EASI
- Juckreiz
- SCORAD
- POEM
- Symptomatischer Schub
- Gesundheitszustand, z. B. erfasst anhand der VAS des Fragebogens EQ-5D
- Schlafstörungen (VAS des SCORAD für Schlafstörungen sowie Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen)
- Schmerz (siehe Abschnitt 4.2.5.2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- DLQI

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Überdies werden unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (inkl. Superinfektionen) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Studientypen

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Sie liefern daher aus der Sicht der evidenzbasierten Medizin die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für die oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte ist eine Bewertung anhand von RCTs möglich. In die Nutzenbewertung fließen somit ausschließlich RCTs ein.

Ergänzung zur Fragestellung

Der Beantwortung der primären Fragestellung untergeordnet wird im vorliegenden Dossier eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Dupilumab betrachtet. Diese Teilpopulation umfasst Patienten, für die eine Behandlung mit Ciclosporin aus medizinischen Gründen nicht (mehr) ratsam ist. Für diese Patienten sind die zugelassenen und empfohlenen Therapieoptionen weitestgehend ausgeschöpft. Es soll überprüft werden, inwieweit die für die Gesamtpopulation abgeleitete Nutzaussage auch Gültigkeit für diese Teilpopulation hat. Im Ergebnisteil wird diese Population als Teilpopulation mit „high unmet medical need“ bezeichnet. Sie umfasst Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen kein Ciclosporin erhalten können.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Patienten <18 Jahre
Intervention	Behandlung mit Dupilumab: Anfangsdosis von 600 mg (zwei subkutane Injektionen à 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen	
Komparator	Patientenindividuell optimiertes Therapieregime	
Endpunkte	Mindestens einer der im Abschnitt 4.2.1 genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet	
Studientypen	RCT	Nicht randomisierte Studien
Behandlungsdauer	≥12 Wochen	<12 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Zielpopulation und Intervention

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Dupixent[®] (sanofi-aventis groupe, 2017). In Bezug auf die Intervention werden nur Studien berücksichtigt, bei denen in mindestens einem Studienarm Dupilumab gemäß Fachinformation gegeben wurde.

Komparator

Als ZVT hat der G-BA in einem Beratungsgespräch ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime benannt (G-BA (Philippi), 2017). Der G-BA konkretisiert die ZVT, indem er die Einzelkomponenten einer solchen Therapie angibt (topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV, Tacrolimus (topisch), UV-Therapie (UVA1/NB-UVB), systemische Glukokortikoide und Ciclosporin).

Die Festlegung der ZVT durch den G-BA macht eine Überprüfung der potenziell einzuschließenden Studien daraufhin notwendig, ob sie Dupilumab im Vergleich zu einer Behandlung untersuchen, die als eine patientenindividuell optimierte Therapie anzusehen ist. Grundsätzlich kommen solche Studien in Frage, die Dupilumab im Vergleich zu einer der vom G-BA benannten Therapieoptionen (Einzelkomponenten) oder auch gegenüber Placebo untersuchen und darüber hinaus eine patientenindividuell optimierte Anpassung der Therapie ermöglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur solche Studien berücksichtigt, bei denen die im Kontrollarm gegebenen Therapieoptionen als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse der Patienten anpassbar bewertet werden, um als patientenindividuell optimiertes Therapieregime angesehen zu werden.

Endpunkte

Auch die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (G-BA (Philippi), 2017).

Studientyp

Da RCTs mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, wird nur dieser Studientyp berücksichtigt.

Behandlungsdauer

Aus medizinischer Sicht ist sowohl die langfristige Behandlung als auch die schnelle Besserung der Symptome relevant. Daher ist es sinnvoll, nicht nur die Langzeitwirkung zu untersuchen, sondern auch Studien einzubeziehen, die die kurzfristige Wirksamkeit von Dupilumab bzw. der ZVT beleuchten.

Bei der Festlegung der minimalen Behandlungsdauer wird der schnelle Wirkungseintritt von Dupilumab berücksichtigt. Erhebliche Effekte zeigen sich teilweise bereits in der ersten Behandlungswoche (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016b). Auch aus molekularbiologischer Sicht ergibt sich schon innerhalb eines Zeitrahmens von vier Wochen eine deutliche Normalisierung des Expressionsmusters läsionaler Hautpartien (Hamilton et al., 2014). In den bisher durchgeführten Studien wurde gezeigt, dass der maximale Behandlungseffekt nach 12-16 Wochen erreicht wird, der größte Anteil des Behandlungseffekts jedoch bereits bis Woche 8 eintritt (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016b; Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016e; Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016d). Um keine Studien auszuschließen, die einen Vergleich der Wirksamkeit in frühen Phasen der Behandlung mit Dupilumab bzw. der ZVT ermöglichen würden, wurde daher ein konservativer Ansatz gewählt und eine Mindestbehandlungsdauer von zwölf Wochen als Einschlusskriterium festgelegt.

Publikationstyp

Hinsichtlich des Publikationstyps werden nur Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse als Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag vorliegen, da andere Publikationstypen wie Kongressabstracts als nicht ausreichend für die Bewertung einer Studie angesehen werden.

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 und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B.

randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Die bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab wurde in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für Embase und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 (Wong et al., 2006) verwendet. Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde dieser für die Suche in MEDLINE so abgewandelt, dass sowohl die britische als auch die amerikanische Schreibweise von „randomized/randomised“ erfasst werden.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Zur Identifikation relevanter Studien wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und PharmNet.Bund nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektierten zwei Personen unabhängig voneinander die in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Registersuche identifizierten Treffer. Dabei wurden Endpunkte erst auf Volltextebene berücksichtigt.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei stets die in Tabelle 4-7 dargestellten Kriterien.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCTs beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCTs relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche

Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements. Im Sinne der Dossievorlage wurden für alle eingeschlossenen Studien Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-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,

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als ZVT festgelegt und benennt mehrere Therapieoptionen als Komponenten dieser Therapie, die in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie patientenindividuell zu wählen sind. Die Eignung der identifizierten Studien in Bezug auf die angemessene Umsetzung der ZVT innerhalb der jeweiligen Studie wurde anhand der Vorgaben im Protokoll, im Statistischen Analyseplan (SAP) und anhand der Vor- und Begleittherapien untersucht.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden demografische Daten, krankheitsspezifische Charakteristika sowie Informationen zur Vorbehandlung und Begleitbehandlung zu Studienbeginn dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu beschreiben.

Folgende Patientencharakteristika wurden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

- 1) Demografische und allgemeine Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Rasse
 - Region
- 2) Krankheitscharakteristika (Status zu Studienbeginn)
 - Dauer der atopischen Dermatitis
 - EASI

- Juckreiz (Peak Pruritus NRS)
 - Von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (BSA, Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis)
 - SCORAD
 - IGA
- 3) Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten
- 4) Vorbehandlung
- Art der Vortherapien
 - Ansprechen auf Vortherapien

Zusätzlich zur Charakterisierung der Studienpopulationen wurden für jede Studie auch die Begleittherapie und Rescue-Therapie, die Beobachtungsdauer und die vorzeitigen Studienabbrüche getrennt nach Grund zusammenfassend dargestellt.

Für kontrollierte Studien werden die bewertungsrelevanten Studienarme getrennt präsentiert. Für stetige Variablen werden Mittelwerte und Standardabweichung (SD) berichtet, für kategoriale Merkmale die beobachteten absoluten Häufigkeiten und die prozentualen Anteile.

Patientenrelevante Endpunkte

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt anhand der folgenden im Indikationsgebiet etablierten, patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
 - Anzahl der berichteten Todesfälle
- Morbidität
 - EASI
 - Juckreiz (Peak Pruritus NRS)
 - SCORAD
 - POEM
 - EQ-5D VAS
 - Symptomatischer Schub
 - Schlafstörungen (Einzelkomponente von SCORAD und POEM)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - krankheitsspezifischer Fragebogen (DLQI)
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Da die atopische Dermatitis eine chronische, jedoch keine akut tödlich verlaufende Erkrankung ist, zielt ihre Behandlung grundsätzlich nicht auf eine Beeinflussung der Mortalität ab. Studien im Indikationsgebiet sind somit nicht darauf ausgelegt, Mortalität zu untersuchen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Todesfälle während der Studiendauer berichtet. Die Erfassung der Todesfälle erfolgte im Rahmen der standardisierten Erhebung unerwünschter Ereignisse. Als Zielvariable, die unmittelbar Aufschluss über das Überleben der Patienten (bzw. über eine mögliche Verlängerung des Überlebens) gibt, ist dieser Endpunkt prinzipiell patientenrelevant.

Morbidität

EASI

Der EASI wurde vom Psoriasis Area and Severity Index (PASI) abgeleitet, einem standardisierten Hautscore zur Psoriasis. Er ermittelt die Krankheitsschwere bei atopischer Dermatitis, indem flächenhaftes Ausmaß und Intensität der Hautveränderungen in vier Körperbereichen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) bestimmt und miteinander verrechnet werden (Tofte SJ, 1998; Hanifin et al., 2001). Bei der Intensität der Hautveränderungen werden folgende klinische Charakteristika berücksichtigt: Erythem, Papula/Induration, Exkoration und Lichenifikation (Rehal und Armstrong, 2011). Die minimale Punktzahl beträgt 0 und die maximale Punktzahl beträgt 72; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad.

In einer großen Studie an 1.550 pädiatrischen Patienten zeigt der EASI positive Ergebnisse hinsichtlich Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität, bei gleichzeitig guter Korrelation mit anderen Messinstrumenten für den Schweregrad (Barbier et al., 2004). Die internationale Initiative „Harmonising Outcome Measures for Eczema“ (HOME) empfiehlt im Rahmen von klinischen Studien den EASI als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg für den Bereich klinische Symptome der atopischen Dermatitis (Schmitt et al., 2014). Auch die deutsche S2k-Leitlinie Neurodermitis empfiehlt den EASI als validiertes Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsschwere (Werfel et al., 2016).

Schram et al. ermittelten für den EASI einen minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 6,6 Punkten (Schram et al., 2012). Statt der MCID werden in klinischen Studien häufig individuelle Response-Kriterien verwendet, die auf der relativen Änderung des Score-Wertes beruhen und als EASI 50, 75 und 90-Ansprechen bezeichnet werden. Diese geben an, ob der Patient eine 50-, 75- oder 90%ige Reduktion des EASI erreicht hat.

Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche und die Intensität der Hautveränderungen sind deutlich sichtbare Zeichen der Erkrankung und können die Patienten erheblich

beeinträchtigen. Sowohl der EASI 90 mit einer 90%igen als auch der EASI 75 mit einer 75%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert stellen einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten dar. Die Patienten der Zielpopulation leiden an mittelschwerer oder schwerer atopischer Dermatitis (in der CHRONOS-Studie sollte gemäß Einschlusskriterium der EASI-Scorewert zu Studienbeginn größer als 16 sein, in der CAFE-Studie größer als 20), so dass bei ihnen eine Reduktion des EASI um 6,6 Punkte möglicherweise eine zwar spürbare, aber nicht wesentliche Verbesserung bedeutet. Das EASI 75 oder das EASI 90-Ansprechen stellt bei Patienten mit höheren Ausgangsscores das strengere Kriterium dar. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Secukinumab in der Indikation Plaque-Psoriasis stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des PASI, des psoriasispezifischen Scores, als per se patientenrelevant ein (G-BA, 2015). In Analogie dazu betrachtet Sanofi-Aventis daher auch ein EASI 75-Ansprechen und ein EASI 90-Ansprechen als patientenrelevant. Die European Medicines Agency (EMA) stuft eine Verbesserung des EASI um 75% ebenfalls als ausreichend ein, um einen Behandlungserfolg in dieser Patientenpopulation darzustellen (EMA, 2014). Daher war das EASI 75-Ansprechen co-primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden die Studien CHRONOS und CAFE als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert (s. Abschnitt 4.3.1.1) Im vorliegenden Dossier wurde der Endpunkt "EASI" für die Studien CHRONOS und CAFE operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einem EASI 75 (75% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52) sowie
- Anteil der Patienten mit einem EASI 90 (90% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52).

Juckreiz

Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und unter anderem verantwortlich für den Leidensdruck der Patienten (Werfel et al., 2016). Neben Schamgefühlen und den negativen Auswirkungen der Behandlung auf das Alltagsleben ist in einer Studie von Fivenson et al. der Juckreiz eines der drei Symptome, die die Lebensqualität der Patienten am meisten beeinträchtigen (Fivenson et al., 2002). Die Folgen des Juckreizes, der von vielen Patienten als unerträglich beschrieben wird, können von blutig gekratzter Haut bis hin zu Schlafstörungen und der Beeinträchtigung von Arbeits- oder Lernfähigkeit reichen (Langenbruch et al., 2014; Simpson et al., 2016). Aufgrund seiner stark einschränkenden Auswirkungen auf den Patienten ist der Juckreiz als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt zu sehen, was vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt wurde (G-BA (Philippi), 2017).

Mangels allgemein akzeptierter und vollständig validierter Juckreiz-Skalen (Ständer et al., 2013) entwickelten und validierten Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals zusammen mit klinischen Dermatologen die Peak Pruritus NRS, eine Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Die Patienten dokumentieren darauf die maximale Stärke des Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden. Falls der Juckreiz mittels der Peak

Pruritus NRS an einem Tag mehrfach von den Patienten bewertet wurde, wird der Durchschnitt über alle an einem Tag berichteten Werte gebildet.

Die Gütekriterien der Peak Pruritus NRS wurden im Rahmen von Patienten-Interviews sowie mehrerer Studien (R668-AD-1021, R668-AD-1334 und R668-AD-1416) untersucht, wobei sich positive Ergebnisse für Inhaltsvalidität, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität zeigten. Besonders hervorzuheben ist der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient für die Test-Retest-Reliabilität, der durchgehend bei $\geq 0,95$ und damit deutlich über der für Patient Reported Outcome (PRO)-Messinstrumente empfohlenen Schwelle von 0,70 lag.

In einem ankerbasierten Verfahren wurde anhand von Daten aus der Phase-II-Studie R668-AD-1021 eine Veränderung von 3 bis 4 Punkten als geeignete Responder-Definition im Sinne einer individuellen minimalen bedeutsamen Verbesserung (Minimal Important Difference, MID) bestimmt (Gadkari et al., 2016). Als Anker für die Herleitung dienten die Pruritus Categorical Scale, der EASI und das IGA.

In den vorliegenden Studien R668-AD-1224 (CHRONOS) und R668-AD-1424 (CAFE) erfolgte die Erhebung des Juckreizes mittels der Peak Pruritus NRS bis Woche 16 täglich; aus den täglichen Werten einer Woche wurde der Mittelwert des maximalen Juckreizes berechnet. Nach Woche 16 dokumentierten die Patienten den Juckreiz einmal pro Woche.

Im vorliegenden Dossier werden zur Relevanzbewertung und Quantifizierung des Behandlungseffektes Responderanalysen für die Peak Pruritus NRS präsentiert. Als Responsekriterium wurde im Sinne einer individuellen MID eine Veränderung von ≥ 4 oder ≥ 3 auf der Peak Pruritus NRS verwendet. In der Studie R668-AD-1224 (CHRONOS) waren die Cut-offs von 4 bzw. 3 Punkten (Sensitivitätsanalyse) präspezifiziert.

Zusätzlich wird die Veränderung der Peak Pruritus NRS gegenüber dem Baseline-Wert betrachtet.

SCORAD

Der SCORAD ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des Schweregrads der atopischen Dermatitis, das 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt wurde (ETFAD, 1993). Er besteht aus drei Komponenten: der flächenhaften Ausdehnung der Erkrankung, der Intensität der Hautveränderungen sowie der patientenberichteten Parameter Juckreiz und Schlaflosigkeit. Die ersten beiden Komponenten bewertet der Arzt, Juckreiz und Schlaflosigkeit der Patient selbst. Die flächenhafte Ausdehnung wird mit Hilfe der Neuner-Regel bestimmt, einer Regel zur Abschätzung des Anteils der Körperteile an der Gesamt-Körperoberfläche als Vielfache von 9%. Um die Intensität der Hautveränderungen festzustellen, wird für sechs spezifische Symptome (Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation, Trockenheit nicht betroffener Haut) jeweils der Schweregrad beurteilt. Die Parameter Schlaflosigkeit und Juckreiz werden vom Patienten als Durchschnitt der letzten drei Tage oder Nächte auf einer VAS dokumentiert (von 0: kein(e) Schlaflosigkeit/Juckreiz bis 10:

schlimmste(r) vorstellbare(r) Schlaflosigkeit/Juckreiz). Ein hoher SCORAD-Wert entspricht einem hohen Schweregrad. Die maximale Punktzahl beträgt 103 (Rehal und Armstrong, 2011).

Von den 13 Messinstrumenten zur Erfassung des Schweregrads von atopischer Dermatitis, die in einer bibliografischen Recherche von Charman et al. identifiziert wurden, weist der SCORAD die umfangreichsten Daten zur Validierung auf (Charman und Williams, 2000). Es gibt verschiedene Untersuchungen zur Validität (Inhalt- und Konstruktvalidität), Reliabilität (interne Konsistenz, Intraobserver-Variabilität) und Änderungssensitivität, so dass der SCORAD insgesamt als geeignet angesehen werden kann (Charman und Williams, 2000; Rehal und Armstrong, 2011; G-BA (Philippi), 2017). Allerdings weisen einige Studien auf Probleme hinsichtlich der Interobserver-Variabilität hin.

Die Protokolle der vorliegenden Studien CHRONOS und CAFE stellen jeweils in Abschnitt 6.2 (Study Visit Descriptions) klar, dass alle Beurteilungen zu einem bestimmten Patienten während der gesamten Studie von demselben Prüfarzt vorgenommen werden sollten (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2015; Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016c). Daher ist davon auszugehen, dass diese Maßnahme mögliche Schwächen des SCORAD bei der Interobserver-Variabilität ausgleicht.

Schram et al. ermittelten für den SCORAD eine MCID von 8,7 Punkten (Schram et al., 2012). Statt der MCID werden in klinischen Studien häufig individuelle Response-Kriterien verwendet (SCORAD 50, 75 und 90), die auf der relativen Änderung des Score-Wertes beruhen. Diese geben an, ob der Patienten eine 50-, 75- oder 90%ige Reduktion des SCORAD erreicht hat.

Alle Komponenten des SCORAD, das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, die Intensität der Hautveränderungen sowie die patientenberichteten Parameter Schlaflosigkeit und Juckreiz, sind Ausprägungen der Krankheit, die von den Patienten wahrgenommen werden und sie erheblich beeinträchtigen können. Sowohl der SCORAD 90 mit einer 90%igen als auch der SCORAD 75 sowie der SCORAD 50 mit einer 75%igen bzw. 50%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert stellen einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten dar. Die Patienten der Zielpopulation leiden an mittelschwerer oder schwerer atopischer Dermatitis, was SCORAD-Werten größer 25 bzw. größer 50 auf einer Skala von 0-103 entspricht, so dass bei ihnen eine Reduktion des SCORAD um 8,7 Punkte möglicherweise eine zwar spürbare, aber nicht wesentliche Verbesserung bedeutet. Sanofi-Aventis betrachtet sowohl SCORAD 50 und SCORAD 75 als auch SCORAD 90 als patientenrelevant.

Im vorliegenden Dossier wird der SCORAD für die Studien CHRONOS und CAFE operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einem SCORAD 50 (50% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52),

- Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52) sowie
- Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52).

POEM

Der POEM wurde entwickelt, um das Ausmaß der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten zu erheben (Charman et al., 2004). Die Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorhergehenden Woche. Die maximale Punktzahl beträgt 28; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad. Da der POEM direkt die Einschätzung des Patienten widerspiegelt, ist er als patientenrelevant anzusehen.

Validität und Reliabilität des POEM wurden an unterschiedlichen Stichproben von Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht. Positive Ergebnisse zeigten sich für interne Konsistenz, Inhaltsvalidität, Konstruktvalidität, Kriteriumsvalidität und Test-Retest-Reliabilität (Charman et al., 2004). In Bezug auf die Änderungssensitivität gab es bei Charman et al. positive Hinweise, eine abschließende Betrachtung war aber nicht möglich. Weitere Daten zur Änderungssensitivität stammen aus einer Auswertung von gepoolten Daten aus zwei RCTs bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis (Schram et al., 2012). Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve lag für den POEM bei 0,67 und damit in einem ähnlichen Bereich wie die der anderen untersuchten Messinstrumente (SCORAD 0,70; objektiver SCORAD 0,73; EASI 0,67).

In einem systematischen Review zu Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität und Benutzerfreundlichkeit von 20 Messinstrumenten stellten Schmitt et al. fest, dass nur die Messinstrumente POEM, SCORAD und EASI ausreichend validiert wurden und empfohlen werden können (Schmitt et al., 2007). Im Bericht zum vierten internationalen Konsensus-Meeting der HOME-Initiative, das sich mit Messinstrumenten zu patientenberichteten Symptomen und Lebensqualität befasste, wird der POEM als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfohlen (Chalmers et al., 2016). Die deutsche Leitlinie zur atopischen Dermatitis zählt den POEM zu den validierten Instrumenten zur Erhebung patientenberichteter Symptome (Werfel et al., 2016).

In zwei Untersuchungen wurden als MID für den POEM eine Veränderung von 3,4 Punkten ermittelt (Schram et al., 2012).

Im vorliegenden Dossier wird der POEM für die Studien CHRONOS und CAFE operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 4 zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52),

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 3 zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52) sowie
- Änderung des POEM nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn (bei CHRONOS auch nach Woche 52).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einem deskriptiven Teil sowie einer VAS zur Beurteilung des Gesundheitszustands (Shikar et al., 2006). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D VAS dargestellt, da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt und daher laut G-BA nicht als Nutzenparameter zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität interpretiert werden kann (G-BA (Philippi), 2017).

Auf der VAS bewerten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (best denkbarer Gesundheitszustand). Da die EQ-5D VAS die Einschätzung des Patienten wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. Als MID wird die für eine andere dermatologische Erkrankung, Psoriasis, ermittelte MID von 3,82 Punkten herangezogen (Shikar et al., 2006).

Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS für die Studien CHRONOS und CAFE operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ nach Woche 16 (bei CHRONOS auch nach Woche 52) im Vergleich zu Studienbeginn,
- Änderung der EQ-5D VAS nach Woche 16 (bei CHRONOS auch nach Woche 52) im Vergleich zu Studienbeginn.

Symptomatischer Schub

Bei atopischer Dermatitis treten typischerweise immer wieder akute Verschlechterungen (Schübe) auf, gefolgt von Phasen mit schwächer ausgeprägten Symptomen (Sidbury et al., 2014; Werfel et al., 2016). In einer multinationalen Studie hatten Patienten mit mittelschwerer oder schwerer atopischer Dermatitis durchschnittlich 8,3 bzw. 11,1 Schübe pro Jahr (Zuberbier et al., 2006). Neben den direkten Symptomen wie Ekzemen und Juckreiz leiden die Patienten auch unter Angst vor dem nächsten Schub oder schämen sich, während eines Schubes in der Öffentlichkeit aufzutreten (Zuberbier et al., 2006). Die Reduktion der Anzahl der Schübe ist daher auch als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt zu sehen, was vom G-BA bestätigt wurde (G-BA (Philippi), 2017).

Bisher gibt es keine einheitliche Definition eines Schubes. Zwei Reviews zum Thema zeigen, dass in klinischen Studien ganz unterschiedliche Definitionen benutzt werden, die entweder auf einer Veränderung des Schweregrads, einer Veränderung des Verhaltens (Medikationsänderung oder medizinische Konsultation) oder einer Kombination aus mindestens zwei unterschiedlichen Faktoren beruhen (Langan et al., 2006; Langan et al.,

2014). Langan et al. schlagen als Schub-Definition die Eskalation der Behandlung (oder die Inanspruchnahme medizinischer Beratung) als Folge einer Verschlechterung der atopischen Dermatitis vor (Langan et al., 2006). Auch die Eczema Task Force der European Academy of Dermatology and Venerology schlägt vor, einen Schub als akute, klinisch bedeutsame, behandlungsbedürftige Verschlechterung der Symptomatik zu definieren (Wollenberg et al., 2016).

In der CHRONOS-Studie ist ein Schub laut Case Report Form definiert als Verschlechterung der Erkrankung, die eine Rescue-Therapie nötig macht. Patienten, bei denen die Verschlechterung zwischen zwei Studienvisiten auftritt, sind angehalten, für eine Extravisite ins Studienzentrum zu kommen, bevor die Therapie intensiviert wird. Im vorliegenden Dossier wird sowohl die Anzahl symptomatischer Schübe als auch die Zeit zum ersten symptomatischen Schub dargestellt.

In der CAFE-Studie wurden Schübe nicht als Endpunkt erhoben.

Schlafstörungen

Schlafstörungen wurden vom G-BA ebenfalls als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt genannt (G-BA (Philippi), 2017). Sie stellen ein häufiges Symptom von atopischer Dermatitis dar (Chang und Chiang, 2016). In einer Phase-IIb-Studie mit Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis berichteten zu Studienbeginn 55% der Patienten, an fünf oder mehr Tagen pro Woche im Zusammenhang mit Juckreiz an Schlafstörungen zu leiden (Simpson et al., 2016). Ungefähr 60% der Patienten einer deutschen Querschnittsstudie bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis werteten die Verbesserung der Schlafqualität als eines der fünf wichtigsten Behandlungsziele (Schmitt et al., 2008).

Im Rahmen der Studien CHRONOS und CAFE wurden Schlafstörungen auf zwei Arten erhoben:

- VAS Schlaflosigkeit des SCORAD
Die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD geht von 0 (keine Schlaflosigkeit) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit). Die Patienten geben darauf den durchschnittlichen Wert für die letzten drei Tage oder Nächte an. Im vorliegenden Dossier ist dieser Endpunkt operationalisiert als Änderung zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52) im Vergleich zu Studienbeginn.
- Einzelkomponente des POEM
Frage 2 des POEM lautet: „In wie vielen Nächten in der letzten Woche war Ihre Nachtruhe aufgrund Ihres Ekzems gestört?“ (0: an keinem Tag; 1: an 1-2 Tagen; 2: an 3-4 Tagen; 3: an 5-6 Tagen; 4: an jedem Tag).

Im vorliegenden Dossier ist dieser Endpunkt operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 bei Frage 2 zwischen Baseline und Woche 16 (bei der CHRONOS-Studie zusätzlich auch Woche 52) und

- Anteil der Patienten, die Frage 2 zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52) mit „an keinem Tag“ oder „an 1-2 Tagen“ beantworten und bei Frage 2 zwischen Baseline und Woche 16 (bei CHRONOS auch Woche 52) eine Verbesserung ≥ 2 zeigen.

Schmerz (nicht berücksichtigt)

Im Beratungsgespräch nannte der G-BA auch Schmerz als patientenrelevanten krankheitsbedingten Endpunkt (G-BA (Philippi), 2017). Bei einer globalen Umfrage unter Patienten mit atopischer Dermatitis, die im Rahmen der HOME-Initiative durchgeführt wurde, war Schmerz (pain/soreness) neben Juckreiz das am häufigsten als ziemlich oder sehr wichtig eingestufte Symptom. Auf dem 4. Internationalen Konsensus-Meeting der HOME-Initiative wurde jedoch kontrovers diskutiert, ob Schmerz ein eigenes Symptom der atopischen Dermatitis darstellt oder lediglich als Folge anderer Symptome wie rissiger Haut auftritt (Chalmers et al., 2016). Da kein Konsens erreicht wurde, wurde Schmerz letztendlich nicht in den Katalog der wesentlichen Symptome der atopischen Dermatitis aufgenommen. Dies wird gestützt durch eine Untersuchung der Juckreiz-Charakteristika bei atopischer Dermatitis mittels eines webbasierten Fragebogens, bei der gezeigt wurde, dass Juckreiz mit Schmerz korrelieren kann (Dawn et al., 2009).

Dieser Einschätzung entsprechend erfolgte in keiner der Dupilumab-Studien eine Messung des Schmerzes, weder zu Studienbeginn noch zum Studienende. Die Verwendung eines geeigneten Erhebungsinstrumentes ist somit für die Schmerzsymptomatik ebensowenig gegeben wie die Möglichkeit, den Verlauf des Schmerzes unter Behandlung zu beschreiben. Eine alternative Berücksichtigung der Schmerzempfindung der Patienten, wie etwa über die Dokumentation unerwünschter Ereignisse (z. B. über den MedDRA [Medical Dictionary for Regulatory Activities] preferred term "pain of skin"), wird von Sanofi-Aventis als nicht geeignet eingestuft, da diese den Ist-Zustand zu Behandlungsbeginn außer Acht lässt sowie keine differenzierte Betrachtung von Schmerzempfindungen der betroffenen Hautareale zulässt. Aus diesem Grund wird der Schmerz in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Der DLQI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen (Finlay und Khan, 1994). Er umfasst zehn Fragen zu folgenden Subskalen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Die maximale Punktzahl beträgt 30, wobei ein geringer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet.

Beim DLQI handelt es sich um eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Heinl et al., 2016). Er wurde in zahlreichen Studien validiert (Lewis und Finlay, 2004; Basra et al., 2008) und wird

von der deutschen Neurodermitis-Leitlinie als validiertes Instrument zur Erfassung patientenberichteter Aspekte genannt (Werfel et al., 2016).

Auch zur Bestimmung der MCID liegen mehrere Studien vor (Basra et al., 2008). In einer Studie speziell bei Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen wurde eine MCID von 3,3 ermittelt, allerdings empfehlen die Autoren aus praktischen Gründen einen Wert von 4 (Basra et al., 2015). In Studien mit Dupilumab wurde ebenfalls eine Veränderung von 4 als Responder-Definition verwendet (Gadkari et al., 2016).

Im vorliegenden Dossier wird der DLQI für die Studien CHRONOS und CAFE operationalisiert als

- Anteil der Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52) erreichen
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52)
- Änderung des DLQI nach Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52) im Vergleich zu Studienbeginn

Sicherheit

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils verpflichtend. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, International Council for Harmonisation E6) (ICH, 2016) erstellt. Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.

Im vorliegenden Dossier werden die unerwünschten Ereignisse wie folgt operationalisiert:

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen.

Überdies werden unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als fünf Prozentpunkte ($\geq 5\%$) beträgt und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (inkl. Superinfektionen) dargestellt.

Im Beratungsgespräch vom 09. Dezember 2016 hat der G-BA das Auftreten von Superinfektionen als patientenrelevanten Endpunkt genannt (G-BA (Philippi), 2017).

Superinfektionen wurden in den Dupilumab-Studien als unerwünschte Ereignisse (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]) erfasst und werden im vorliegenden Dossier als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt. Dabei wurde auf Operationalisierungen zurückgegriffen, die in der CHRONOS-Studie präspezifiziert waren:

- Anteil der Patienten mit Hautinfektionen (ohne Herpesinfektionen)
- Anzahl der Hautinfektionen (ohne Herpesinfektionen).

Die Identifizierung und Beurteilung der entsprechenden Hautinfektionen erfolgte vor Datenbankschluss durch den verblindeten Medical Monitor (Blinded Adjudication). Es wurden, abgesehen von dem High Level Term (HLT) „Herpes viral infections“, alle berichteten unerwünschten Ereignisse der SOCs „Infections and Infestations“ und „Skin and Subcutaneous Tissue Disorders“ herangezogen.

Auch in der CAFE-Studie wurde der Anteil der Patienten mit Hautinfektionen (ohne Herpesinfektionen) erfasst. Um ein unabhängiges Vorgehen sicherzustellen, wurden die Hautinfektionen mittels eines Blinded-Adjudication-Prozedere identifiziert und beurteilt.

Hautinfektionen durch Bakterien, Pilze oder Viren sind eine typische Komplikation bei atopischer Dermatitis (Werfel et al., 2016). Die häufigste Form ist die Sekundärinfektion mit *Staphylococcus aureus*. Dabei scheint es einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Besiedlung durch *Staphylococcus aureus* und dem Schweregrad der atopischen Dermatitis zu geben; die Behandlung der Infektion führt in den meisten Fällen zu einer Besserung des Ekzems (Baker, 2006). Darüber hinaus sind Patienten mit atopischer Dermatitis auch besonders anfällig gegenüber viralen Infektionen. Infektionen mit Herpes simplex Typ 1 (Eczema herpeticum), dem Vaccinia-Virus (Eczema vaccinatum) oder anderen Viren stellen eine seltene ernsthafte Komplikation dar und können ohne Behandlung lebensbedrohlich werden (Baker, 2006; Werfel et al., 2016). Des Weiteren sind Infektionen mit dem Hefepilz *Malassezia* von Bedeutung, die in der Pathogenese der atopischen Dermatitis eine Rolle spielen und unter anderem die Freisetzung pro-inflammatorischer Cytokine induzieren können (Glatz et al., 2015).

Aufgrund des negativen Einflusses von Superinfektionen auf den Schweregrad der atopischen Dermatitis und der hohen Risiken, die mit ihnen verbunden sind, stellt die Vermeidung von Superinfektionen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Die CAFE-like-Population, eine Teilpopulation der Studie R668-AD-1224 (CHRONOS) wurde der Studienpopulation der Studie R668-AD-1424 (CAFE) nachempfunden. Beide Populationen erfüllen daher die Kriterien der medizinischen und methodischen

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Vergleichbarkeit und werden deshalb im vorliegenden Dossier auf Basis von aggregierten Daten in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Überdies wurde eine Meta-Analyse der Gesamtpopulationen der Studien CHRONOS und CAFE durchgeführt. In beiden Studien wurden Patienten innerhalb der Zulassung behandelt und unter ähnlichen Protokollen beobachtet. Den Ergebnissen der Subgruppenbetrachtungen nach Zugehörigkeit zu einer Teilpopulation mit „high unmet medical need“ vorweggreifend, die keine unterschiedlichen Effekte zwischen den Subgruppen ergaben, erscheint dieses Vorgehen gerechtfertigt.

Wegen der begrenzten Zahl von Einzelstudien werden für die meta-analytische Zusammenfassung der Studienresultate grundsätzlich Modelle mit festen Effekten verwendet.

Zur Durchführung dieser Analysen wurde die Statistik-Software R, Version 3.4.1 mit dem Paket Meta, Version 4.8-4 verwendet (Schwarzer, 2017; The R Core Team, 2017). Bei der lokalen Berechnung kann es aufgrund der fehlenden Adjustierung zu geringen Abweichung zu der nicht lokalen Berechnung mit Adjustierung kommen. Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I²-Statistik. Für die I²-Statistik werden die in den IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)-Methoden (Allgemeine Methoden Version 5.0) beschriebenen Klassen für die grobe Einschätzung der Heterogenität herangezogen ([0 bis 40%] wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität, [30 bis 60%] mittelmäßige Heterogenität, [50 bis 90%] substanzielle Heterogenität, [75 bis 100%] erhebliche Heterogenität) (IQWiG, 2017a). Von einer statistischen Zusammenfassung wird in der Regel abgesehen, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert unter 0,05 liefert. Jedoch kann auch in diesem Fall bei deutlichen und gleichgerichteten Effekten die Berechnung eines zusammenfassenden Effektschätzers sinnvoll sein. Erscheint eine meta-analytische Zusammenfassung nicht sinnvoll, so erfolgt die Zusammenfassung der Studienergebnisse qualitativ.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt anhand des RR, des Odds Ratio (OR) und der Risikodifferenz (RD) mit der Methode nach Mantel-Haenszel zusammengefasst. Für das HR kommt die Methode der inversen Varianz zur Anwendung. Die dafür nötigen Standardfehler der Effektschätzer werden, sofern verfügbar, aus den KI berechnet.

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern erfolgte keine Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Meta-Analysen, sondern anhand der separaten Studienergebnisse. Auf die Durchführung von Meta-Analysen der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der einzelnen Studien wurde deshalb verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die primäre Analyse der Studien R668-AD-1224 (CHRONOS) und R668-AD-1424 (CAFE) sieht eine Non-Responder Imputation bei binären Variablen bzw. bei stetigen Variablen eine MI-Methode (Multiple Imputation) mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung oder fehlenden Werten vor. Diese Art der Imputation wird von Sanofi-Aventis als nicht geeignet angesehen, einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber einer patientenindividuell optimierten Therapie zu untersuchen, da eine Therapieeskalation (etwa eine Rescue-Behandlung) als Teil der patientenindividuellen Therapieanpassung (Optimierung) zu sehen ist.

In der CHRONOS-Studie wurden jedoch, sofern das Einverständnis des Patienten vorlag, auch nach sogenannten Post-Randomisation Events, wie z. B. der Initiierung einer Rescue-Behandlung, Daten weiter erhoben. Eine Rescue-Behandlung mit topischen Präparaten führte - wie gemäß Fachinformation vorgesehen - nicht zu einem Therapieabbruch. Erfolgte ein Therapieabbruch bzw. eine Therapieunterbrechung aufgrund einer systemischen Rescue-Behandlung, bestand nach einer von der Rescue-Behandlung abhängigen Zeitspanne die Möglichkeit der Therapiefortführung. Selbst Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten und in der primären Analyse als Non-Responder gewertet wurden, wurden ermutigt und aufgefordert, weiterhin in der Studie zu bleiben und die Visiten fortzuführen. Diese nahezu vollständige Erfassung der Daten ermöglichte neben der primären Analyse eine Reihe von unterschiedlichen Sensitivitätsanalysen, die die Auswertungsstrategie im Umgang mit solchen Post-Randomisation Events betreffen. Die für diese Nutzenbewertung relevante Auswertungsstrategie ist diejenige, die die ZVT am besten umsetzt und die die höchste Relevanz für den Versorgungsalltag hat. Eine solche Analyse verwendet die tatsächlich beobachteten Werte für jeden Patienten unabhängig davon, ob er zuvor eine Rescue-Behandlung benötigt hat oder die Behandlung mit der Studienmedikation bereits abgebrochen hat. Die Tatsache, dass diese Analyse im Studienprotokoll bereits präspezifiziert war (als Sensitivitätsanalyse 3), erhöht die Validität der entsprechenden Resultate für die vorliegende Nutzenbewertung.

Als relevant für die Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuell optimierten Therapie wird für die binären Wirksamkeitsendpunkte, die das interessierende Ereignis (z. B. Ansprechen) über eine relevante (prozentuale) Änderung von Scores definieren, die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse 3 (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use; keine Non-Responder Imputation für Patienten nach Erhalt der Rescue-Behandlung und keine Imputation für fehlende Werte) und für stetige Endpunkte die Sensitivitätsanalyse 5 (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use [ANCOVA]; keine Verwendung von Imputationsmethoden) der beiden Studien verwendet. Falls validierte und etablierte Responsekriterien vorhanden sind, werden für stetige Wirksamkeitsendpunkte und Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen durchgeführt. Darüber hinaus werden für stetige Endpunkte Mittelwertdifferenzen (MWD) und zur Relevanzbewertung die standardisierte MWD (Hedges' g) dargestellt.

Außerdem wird eine zusätzliche hochkonservative Sensitivitätsanalyse dargestellt. Für binäre Endpunkte des Arms der Vergleichstherapie werden die Patientenanteile mittels der Sensitivitätsanalyse 3 bestimmt. Für den Dupilumab-Arm erfolgt die Bestimmung der Patientenanteile mittels der primären Analyse (Non-Responder Imputation nach Erhalt einer Rescue-Behandlung). Für stetige Endpunkte wird dementsprechend die MWD gebildet anhand der Mittelwerte (MW) der primären Analyse (MI-Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung) für die Dupilumab-Gruppe und der MW der Sensitivitätsanalyse 5 für die Vergleichsgruppe. Somit stellt diese Sensitivitätsanalyse den konservativsten Ansatz dar.

Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse der primären Analyse ergänzend dargestellt. Die Resultate dieser Analyse werden jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

Überdies werden die Ergebnisse des im Rahmen des Zulassungsverfahrens nachgereichten aktualisierten Studienberichts zusammenfassend als Sensitivitätsanalyse präsentiert. Die Resultate dieser Analyse werden jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

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.

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 durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau $<0,05$) wurden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wurden keine nach Subgruppen getrennten Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Alle Subgruppenanalysen sind vollständig in Modul 5 abgelegt.

Das Studienprotokoll der Studie CHRONOS legt a priori keine Subgruppen fest, jedoch erfolgt implizit über die Stratifizierungsvariablen der Randomisierung (Schweregrad der Erkrankung anhand des IGA und Region) die Festlegung von zwei zu untersuchenden Subgruppenmerkmalen. Das Studienprotokoll der Studie CAFE legt a priori nur das Subgruppenmerkmal Ciclosporin Vorbehandlung (ist auch Stratifizierungsvariable) fest, jedoch wird auch hier implizit über die zweite Stratifizierungsvariable der Randomisierung (Schweregrad der Erkrankung anhand des IGA) ein weiteres Subgruppenmerkmal festgelegt. Die Ergebnisse dieser Subgruppen werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. - Des Weiteren werden im SAP der beiden Studien diverse Subgruppen benannt. Diese Subgruppenanalysen der Wirksamkeit beziehen sich auf die primäre Analyse, welche aus bereits beschriebenen Gründen für die Nutzenbewertung irrelevant ist (siehe 4.1 und 4.2.5.4).

Zudem zeigte sich in den primären Analysen beider Studien nur eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) in der Studie CHRONOS zu Woche 16 für das Subgruppenmerkmal Dauer der atopischen Dermatitis (< 26 Jahre; ≥ 26 Jahre) für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 . Es handelt sich dabei nicht um eine klinisch relevante Interaktion, da sich in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab ergab. Da sich für keinen weiteren Endpunkt eine Interaktion für das Subgruppenmerkmal Dauer der atopischen Dermatitis zeigte und auch keine medizinische Rationale vorliegt, wird die beobachtete Interaktion als zufällig gewertet.

Zusammenfassend sind die im SAP beschriebenen Subgruppenanalysen im Kontext der Nutzenbewertung nicht relevant.

Den Vorgaben der Verfahrensordnung folgend werden im vorliegenden Dossier Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere betrachtet. Anstelle der geforderten Untersuchung von Zentrums- und Ländereffekten wird das Subgruppenmerkmal Region dargestellt. Eine Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten ist in großen, internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll, aufgrund eines hohen Anteils an kleinen Zentren und Ländern. Darüber hinaus war in der CHRONOS-Studie das Subgruppenmerkmal Region eine Stratifizierungsvariable der Randomisierung.

Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand des IGA zu Baseline operationalisiert, welcher in der CHRONOS-Studie die zweite Stratifizierungsvariable der Randomisierung war. Zusätzlich werden bei der CHRONOS-Studie Subgruppenanalysen der Subpopulation 3 (CAFE-like) dargestellt, die weitgehend der Studienpopulation der Studie R668-AD-1424 (CAFE) entspricht.

Bei der CHRONOS-Studie werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Subpopulation 3 (CAFE-like) (ja; nein).

Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand des IGA zu Baseline operationalisiert, welcher in der CAFE-Studie eine Stratifizierungsvariable der Randomisierung war. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen der zweiten Stratifizierungsvariable (Ciclosporin Vorbehandlung) dargestellt.

Für die CAFE-Studie werden folgende Subgruppenanalysen dargestellt:

- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Ost-Europa; West-Europa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Ciclosporin Vorbehandlung (ja; nein).

Die Trennpunkte für die Subgruppen nach Alter (≥ 18 - < 40 Jahre; ≥ 40 - < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) wurden im SAP präspezifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹² 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.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase I					
R668-AD-0914	Ja	Ja	Abgeschlossen	4 Wochen Behandlung, 8 Wochen Follow-up	Dupilumab 75 mg QW Dupilumab 150 mg QW Dupilumab 300 mg QW Placebo
R668-AD-1026	Ja	Ja	Abgeschlossen	4 Wochen Behandlung, 8 Wochen Follow-up	Dupilumab 150 mg QW Dupilumab 300 mg QW Placebo
Phase II					
R668-AD-1021	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 16 Wochen Follow-up	Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg QW Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q2W Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q4W Dupilumab 400 mg Anfangsdosis, dann 200 mg Q2W Dupilumab 400 mg Anfangsdosis, dann 100 mg Q4W Placebo
R668-AD-1117	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen Behandlung, 16 Wochen Follow-up	Dupilumab 300 mg QW Placebo
R668-AD-1121	Ja	Ja	Abgeschlossen	4 Wochen Behandlung, 11 Wochen Follow-up	Dupilumab 300 mg QW +TCS Placebo+TCS
R668-AD-1307	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 16 Wochen Follow-up	Dupilumab 400 mg Anfangsdosis, dann 200 mg QW Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
R668-AD-1314	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 16 Wochen Follow-up	Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg QW Placebo In beiden Behandlungsarmen zu Woche 12 Impfung mit Adacel und Menomune
Phase III					
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Ja	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up	Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg QW+TCS Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q2W+TCS Placebo+TCS
R668-AD-1334 (SOLO 1)	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up (bzw. Teilnahme an Maintenance- bzw. Open Label Extension-Studien)	Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg QW Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q2W Placebo
R668-AD-1415 (SOLO-Continue)	Ja	Ja	Abgeschlossen	36 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up	Dupilumab 300 mg QW Dupilumab 300 mg Q4W Dupilumab 300 mg Q8W Placebo
R668-AD-1416 (SOLO 2)	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up (bzw. Teilnahme an Maintenance- bzw. Open Label Extension-Studien)	Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg QW Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q2W Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein) ¹	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
R668-AD-1424 (CAFE)	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up	Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg QW+TCS Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q2W+TCS Placebo+TCS
<p>1: Teil des Moduls 5 des Zulassungsdossiers QW: Einmal jede Woche; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; Q8W: Einmal alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCS: Topische Glukokortikosteroide</p>					

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

Der Studienstatus ist auf dem Stand vom 04.09.2017.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
R668-AD-0914	Studiendauer zu kurz
R668-AD-1021	Falsche Vergleichstherapie
R668-AD-1026	Studiendauer zu kurz
R668-AD-1117	Falsche Intervention
R668-AD-1121	Studiendauer zu kurz
R668-AD-1307	Falsche Intervention
R668-AD-1314	Falsche Intervention
R668-AD-1334 (SOLO 1)	Falsche Vergleichstherapie
R668-AD-1415 (SOLO-Continue)	Falsche Vergleichstherapie
R668-AD-1416 (SOLO 2)	Falsche Vergleichstherapie
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche am 05.09.2017 ergab insgesamt 138 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten blieben 103 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 97 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen sechs Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Es wurde eine Publikation als relevant eingeschlossen (Blauvelt et al., 2017).

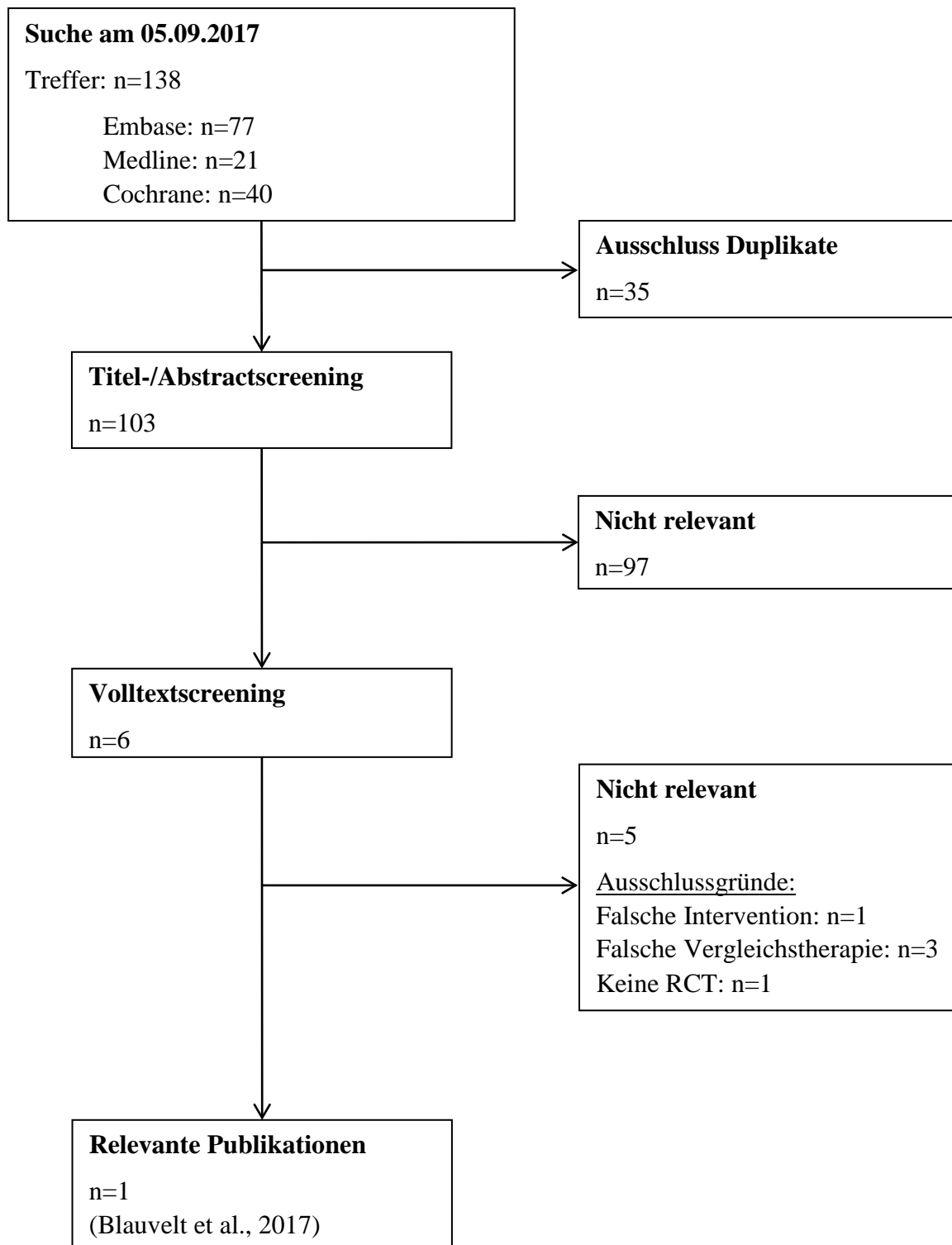


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Clinicaltrials.gov [NCT02260986] (ClinicalTrials.gov, 2016b) ICTRP [EUCTR2013-003254-24-CZ] (ICTRP, 2016b) [NCT02260986] (ICTRP, 2016a) EU-CTR [2013-003254-24] (EU-CTR, 2016a) PharmNet.Bund [2013-003254-24] (PharmNet.Bund, 2016)	Ja	Ja	abgeschlossen
R668-AD-1424 (CAFE)	Clinicaltrials.gov [NCT02755649] (ClinicalTrials.gov, 2016a) ICTRP [EUCTR2015-002653-35-PL] (ICTRP, 2016d) [NCT02755649] (ICTRP, 2016c) EU-CTR [2015-002653-35] (EU-CTR, 2016b) PharmNet.Bund [2015-002653-35] (PharmNet.Bund, 2017)	Ja	Nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Die Information zur Studienregistersuche ist auf dem Stand vom 04.09.2017.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
--						
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Ja	Ja	Nein	Ja (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016b; Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2017a)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2016b; EU-CTR, 2016a; ICTRP, 2016b; ICTRP, 2016a; PharmNet.Bund, 2016)	Ja (Blauvelt et al., 2017)
R668-AD-1424 (CAFE)	Ja	Ja	Nein	Ja (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2017b)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2016a; EU-CTR, 2016b; ICTRP, 2016d; ICTRP, 2016c; PharmNet.Bund, 2017)	Nein
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 3:1:3 (Dupilumab 300 mg QW, Dupilumab 300 mg Q2W, Placebo)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD (IGA ≥ 3 ; EASI ≥ 16 ; BSA $\geq 10\%$; Peak Pruritus NRS ≥ 3)	Placebo+TCS (n=315) Dupilumab 300 mg Q2W+TCS (n=106) Dupilumab 300 mg ^a QW+TCS (n=319)	Screeningphase: 5 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Follow-up-Phase: 12 Wochen	Weltweit 162 Studienzentren in 14 Ländern 09/2014 – 07/2016	Primärer Endpunkt: EASI ^b IGA Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Peak Pruritus NRS SCORAD POEM DLQI Symptomatischer Schub EQ-5D VAS Sicherheitsendpunkte: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der

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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
R668-AD-1424 (CAFE)	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1	Erwachsene Patienten mit schwerer AD, 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 $\geq 10\%$)	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 Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Peak Pruritus NRS SCORAD POEM DLQI Sicherheitsendpunkte: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte

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 <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Ereignisse von speziellem Interesse
<p>a: Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt (wöchentliche Behandlungsfrequenz nicht zulassungskonform).</p> <p>b: Für die EU, die EU-Referenzmärkte sowie Japan wurden IGA und EASI als co-primäre Endpunkte verwendet; für alle anderen Länder war der IGA der einzige primäre Endpunkt.</p> <p>AD: Atopische Dermatitis; BSA: Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; EU: Europäische Union; IGA: Investigator's Global Assessment; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; QW: Einmal jede Woche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: Topische Glukokortikosteroide; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Placebo+ BKGRD+ Rescue	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD +Rescue	Dupilumab 300 mg QW+BKGR D+Rescue ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
R668-AD- 1224 (CHRONOS)	Anfangsdosis Placebo subkutan zu Tag 1 (Baseline), danach QW Placebo subkutan	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan ^b	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach QW 300 mg Dupilumab subkutan	<p><u>Hintergrundtherapie:</u></p> <p>Ab mind. 7 Tage vor der Randomisierung Anwendung von rückfettenden und feuchtigkeit-bindenden Mitteln (Emollentien) BID; an Stellen, an denen eine Behandlung mit TCS erfolgt, Emollentien nur einmal täglich (z. B. morgens TCS und abends Emollentien)</p> <p>Ab Tag 1 (Baseline) TCS-Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung mittelstark wirksamer TCS QD auf Bereichen mit aktiven Läsionen (auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereiche) oder auf Bereichen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS Potenz als unsicher betrachtet wird, Verwendung schwach wirksamer TCS QD oder Verwendung von TCI) • Nachdem Läsionen unter Kontrolle sind (läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild), Wechsel von mittelstark wirksamen TCS zu schwach wirksamen TCS QD für 7 Tage, dann Absetzen der TCS • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS wie oben beschrieben • Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS QD Behandlung mit stark oder sehr stark wirksamen TCS möglich (Rescue-Therapie) • Bei Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität ggf. Reduktion oder

Studie	Placebo+ BKGRD+ Rescue	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD +Rescue	Dupilumab 300 mg QW+BKGR D+Rescue ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
				<p>Beendigung der TCS-Behandlung</p> <p><u>Rescue-Therapie:</u> Stark und sehr stark wirksame TCS (als Teil der TCS-Behandlung, s. o.), systemische Glukokortikosteroide, systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel und Phototherapie</p>
R668-AD-1424 (CAFE)	Anfangsdosis Placebo subkutan zu Tag 1 (Baseline), danach QW Placebo subkutan	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan ^b	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach QW 300 mg Dupilumab subkutan	<p><u>Standardisierungsphase (2 Wochen):</u> Ab Tag -14 vor Randomisierung Anwendung von mittelstark wirksamen TCS QD auf Bereichen mit aktiven Läsionen; ab ≥ 7 Tage vor Baseline Anwendung von Emollientien BID</p> <p><u>Behandlungsphase (16 Wochen):</u> <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 unsicher betrachtet wird, Verwendung schwach wirksamer TCS QD) Q4W wirkungsbasierte Dosierungsanpassungen (tapering algorithm), vgl. Tabelle 4-25</p> <p><u>Rescue-Therapie:</u> Stark wirksame TCS, TCI, systemische Glukokortikosteroide, systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel</p>
<p>a: Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt (wöchentliche Behandlungsfrequenz nicht zulassungskonform)</p> <p>b: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht.</p> <p>BID: Zweimal täglich; BKGRD: Hintergrund (Background); Q2W: Einmal alle zwei Wochen; QD: Einmal täglich; QW: Einmal jede Woche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide</p>				

Beide Studien schlossen neben der zulassungskonformen und für die Nutzenbewertung relevanten Dupilumab-Dosierung (einmal alle zwei Wochen, Q2W) noch einen weiteren Dupilumab-Arm mit einer höheren Dosierung (QW) ein, der nicht der Zulassung entspricht und daher im Folgenden nicht weiter dargestellt wird.

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set])

Population Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht w/m (%)	Rasse n (%) weiß/andere ^a (%)	Geografische Region n (%) Nord- und Süd-Amerika/Asien-Pazifik/ Osteuropa/Westeuropa
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD± Rescue	106	39,6 (13,98)	44 (41,5) / 62 (58,5)	74 (69,8) / 32 (30,2)	36 (34,0) / 27 (25,5) / 29 (27,4) / 14 (13,2)
Placebo BKGRD±Rescue	315	36,6 (13,01)	122 (38,7) / 193 (61,3)	208 (66,0) / 107 (34,0)	108 (34,3) / 81 (25,7) / 83 (26,3) / 43 (13,7)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD± Rescue	107	37,5 (12,89)	42 (39,3) / 65 (60,7)	104 (97,2) / 3 (2,8)	- / - / 41 (38,3) / 66 (61,7)
Placebo BKGRD±Rescue	108	38,9 (13,35)	40 (37,0) / 68 (63,0)	104 (96,3) / 4 (3,7)	- / - / 41 (38,0) / 67 (62,0)
CHRONOS (CAFE-like)					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD± Rescue	23	39,1 (13,36)	11 (47,8) / 12 (52,2)	17 (73,9) / 6 (26,1)	7 (30,4) / 2 (8,7) / 10 (43,5) / 4 (17,4)
Placebo BKGRD±Rescue	61	36,8 (12,43)	27 (44,3) / 34 (55,7)	48 (78,7) / 13 (21,3)	11 (18,0) / 14 (23,0) / 20 (32,8) / 16 (26,2)
a: schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere, unbekannt BKGRD: Hintergrund (Background); m: Männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich					

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set])

Population Studie Gruppe	N	Dauer der AD(Jahre) MW (SD)/Median	EASI Score MW (SD)/Median	Peak Pruritus NRS MW (SD)/Median	BSA (%) MW (SD)/Median	SCORAD MW (SD)/ Median	IGA Score n (%) IGA=3 / IGA=4
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS							
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGR D±Rescue	106	30,1 (15,53) / 28,0	33,6 (13,30) / 30,9	7,4 (1,66) / 7,7	59,5 (20,84) / 58,8	69,3 (15,24) / 69,7	53 (50,0) / 53 (50,0)
Placebo BKGRD± Rescue	315	27,5 (14,34) / 26,0	32,6 (12,93) / 29,6	7,3 (1,84) / 7,6	56,9 (21,69) / 55,0	66,0 (13,53) / 64,1	168 (53,3) / 147 (46,7)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CAFE							
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGR D±Rescue	107	29,6 (15,61) / 29,0	33,3 (9,93) / 31,6	6,6 (2,10) / 7,0	56,1 (17,83) / 55,0	68,6 (11,91) / 66,7	57 (53,3) / 50 (46,7)
Placebo BKGRD± Rescue	108	29,2 (14,72) / 28,5	32,9 (10,80) / 31,7	6,4 (2,23) / 6,9	55,0 (20,51) / 53,0	67,0 (12,20) / 67,5	56 (51,9) / 52 (48,1)
CHRONOS (CAFE-like)							
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGR D±Rescue	23	31,2 (14,49) / 28,0	34,8 (13,10) / 32,7	8,2 (1,39) / 8,1	62,4 (21,24) / 62,0	72,9 (16,58) / 74,2	11 (47,8) / 12 (52,2)

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

Population Studie Gruppe	N	Dauer der AD(Jahre) MW (SD)/Median	EASI Score MW (SD)/Median	Peak Pruritus NRS MW (SD)/Median	BSA (%) MW (SD)/Median	SCORAD MW (SD)/Median	IGA Score n (%) IGA=3 / IGA=4
Placebo BKGRD± Rescue	61	28,4 (15,77) / 26,0	38,1 (13,36) / 37,8	7,6 (1,75) / 7,8	65,9 (22,20) / 68,0	71,8 (13,36) / 72,1	25 (41,0) / 36 (59,0)
AD: Atopische Dermatitis; BKGRD: Hintergrund (Background); BSA: Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; SCORAD: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung							

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abgeklungene Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS	N=110	N=315
Atopische Dermatitis	2 (1,8)	5 (1,6)
Andere Allergien	3 (2,7)	6 (1,9)
Allergische Rhinitis	2 (1,8)	8 (2,5)
Asthma	8 (7,3)	32 (10,2)
Nahrungsmittelallergie	1 (0,9)	6 (1,9)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	3 (2,7)	6 (1,9)
Nesselsucht	4 (3,6)	12 (3,8)
Chronische Rhinosinusitis	4 (3,6)	3 (1,0)
Nasale Polypen	1 (0,9)	2 (0,6)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE	N=107	N=108
Atopische Dermatitis	1 (0,9)	1 (0,9)
Allergische Rhinitis	4 (3,7)	2 (1,9)
Asthma	7 (6,5)	9 (8,3)
Nahrungsmittelallergie	0 (0,0)	3 (2,8)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	2 (1,9)	1 (0,9)
Nesselsucht	1 (0,9)	3 (2,8)
Nasale Polypen	6 (5,6)	4 (3,7)
Atopische Keratokonjunktivitis	1 (0,9)	0 (0,0)
Andere Allergien	0 (0,0)	1 (0,9)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
CHRONOS (CAFE-like)	N=24	N=61
Allergische Rhinitis	1 (4,2)	2 (3,3)
Asthma	2 (8,3)	4 (6,6)
Nahrungsmittelallergie	0 (0,0)	1 (1,6)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	2 (8,3)	4 (6,6)
Nesselsucht	1 (4,2)	2 (3,3)
Aspirin-Überempfindlichkeit	0 (0,0)	2 (3,3)
Atopische Dermatitis	0 (0,0)	2 (3,3)
BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Akute Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS	N=110	N=315
Atopische Dermatitis	108 (98,2)	310 (98,4)
Andere Allergien	68 (61,8)	200 (63,5)
Allergische Rhinitis	53 (48,2)	134 (42,5)
Asthma	45 (40,9)	130 (41,3)
Nahrungsmittelallergie	39 (35,5)	96 (30,5)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	31 (28,2)	68 (21,6)
Nesselsucht	14 (12,7)	34 (10,8)
Chronische Rhinosinusitis	7 (6,4)	26 (8,3)
Nasale Polypen	2 (1,8)	7 (2,2)
Eosinophile Ösophagitis	1 (0,9)	0 (0,0)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE	N=107	N=108
Atopische Dermatitis	106 (99,1)	107 (99,1)
Andere Allergien	76 (71,0)	71 (65,7)
Allergische Rhinitis	60 (56,1)	61 (56,5)
Asthma	41 (38,3)	50 (46,3)
Nahrungsmittelallergie	51 (47,7)	41 (38,0)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	44 (41,1)	59 (54,6)
Nesselsucht	8 (7,5)	9 (8,3)
Atopische Keratokonjunktivitis	8 (7,5)	6 (5,6)
Chronische Rhinosinusitis	7 (6,5)	10 (9,3)
Nasale Polypen	0 (0,0)	6 (5,6)
Eosinophile Ösophagitis	1 (0,9)	0 (0,0)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
CHRONOS (CAFE-like)	N=24	N=61
Atopische Dermatitis	24 (100,0)	59 (96,7)
Andere Allergien	14 (58,3)	38 (62,3)
Allergische Rhinitis	13 (54,2)	24 (39,3)
Asthma	8 (33,3)	31 (50,8)
Nahrungsmittelallergie	10 (41,7)	18 (29,5)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	6 (25,0)	16 (26,2)
Nesselsucht	2 (8,3)	6 (9,8)
Chronische Rhinosinusitis	4 (16,7)	3 (4,9)
BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Komorbiditäten nach SOC und PT, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS	N=110	N=315
Psychiatrische Erkrankungen	24 (21,8)	50 (15,9)
Depression	13 (11,8)	28 (8,9)
Angst	7 (6,4)	18 (5,7)
Insomnie	6 (5,5)	8 (2,5)
Schlafstörung	1 (0,9)	0 (0,0)
Angststörung	2 (1,8)	0 (0,0)
Dysthymie	1 (0,3)	1 (0,3)
Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung	0 (0,0)	1 (0,3)
Depressive Symptomatik	1 (0,9)	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	17 (15,5)	49 (15,6)
Hypertonie	16 (14,5)	42 (13,3)
Essentielle Hypertonie	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (8,2)	16 (5,1)
Chronische Nierenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,3)
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE	N=107	N=108
Psychiatrische Erkrankungen	5 (4,7)	13 (12,0)
Depression	4 (3,7)	6 (5,6)
Schlafstörung	1 (0,9)	0 (0,0)
Insomnie	0 (0,0)	1 (0,9)
Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung	0 (0,0)	1 (0,9)
Angststörung	0 (0,0)	1 (0,9)
Depressive Verstimmung	1 (0,9)	0 (0,0)
Schwere Depression	0 (0,0)	1 (0,9)
Gefässerkrankungen	23 (21,5)	30 (27,8)
Hypertonie	22 (20,6)	30 (27,8)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (3,7)	5 (4,6)
Nierenversagen	0 (0,0)	2 (1,9)
CHRONOS (CAFE-like)	N=24	N=61
Psychiatrische Erkrankungen	4 (16,7)	6 (9,8)
Depression	3 (12,5)	5 (8,2)
Insomnie	2 (8,3)	0 (0,0)
Depressive Verstimmung	1 (4,2)	1 (1,6)
Gefässerkrankungen	4 (16,7)	12 (19,7)
Hypertonie	4 (16,7)	11 (18,0)
BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS	N=110	N=315
Topische Vortherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I) ^a	21 (19,1)	59 (18,7)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II) ^a	46 (41,8)	131 (41,6)
Stark wirksame TCS (Klasse III) ^a	74 (67,3)	218 (69,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) ^a	28 (25,5)	79 (25,1)
TCI ^b	34 (31,8)	31 (28,7)
Systemische Vortherapie		
Glukokortikosteroide ^c	42 (38,2)	116 (36,8)
Calcineurininhibitoren ^{d, e}	34 (30,9)	88 (27,9)
Andere Immunsuppressiva ^{d, f}	15 (13,6)	47 (14,9)
Selektive Immunsuppressiva ^{d, g}	12 (10,9)	18 (5,7)
Interleukin Inhibitoren ^d	0 (0,0)	2 (0,6)
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	7 (6,4)	13 (4,1)
Phototherapie	5 (4,5)	7 (2,2)
PUVA	1 (0,9)	3 (1,0)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE	N=107	N=108
Topische Vortherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	58 (54,2)	56 (51,9)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	59 (55,1)	56 (51,9)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	89 (83,2)	92 (85,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	30 (28,0)	16 (14,8)
TCI	3 (2,8)	1 (0,9)
Systemische Vortherapie		
Glukokortikosteroide	34 (31,8)	40 (37,0)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Calcineurininhibitoren ^e	44 (41,1)	42 (38,9)
Andere Immunsuppressiva ^f	9 (8,4)	4 (3,7)
Selektive Immunsuppressiva ^g	4 (3,7)	1 (0,9)
Interleukin Inhibitoren	1 (0,9)	0 (0,0)
TNF-alpha-Inhibitoren	1 (0,9)	0 (0,0)
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	23 (21,5)	33 (30,6)
Phototherapie	8 (7,5)	6 (5,6)
PUVA	2 (1,9)	2 (1,9)
CHRONOS (CAFE-like)	N=24	N=61
Topische Vortherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I) ^a	1 (4,2)	14 (23,0)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II) ^a	9 (37,5)	21 (34,4)
Stark wirksame TCS (Klasse III) ^a	15 (62,5)	41 (67,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) ^a	5 (20,8)	11 (18,0)
TCl ^b	9 (37,5)	18 (29,5)
Systemische Vortherapie		
Glukokortikosteroide ^c	12 (50,0)	32 (52,5)
Calcineurininhibitoren ^{d, e}	22 (91,7)	53 (86,9)
Andere Immunsuppressiva ^{d, f}	6 (25,0)	18 (29,5)
Selektive Immunsuppressiva ^{d, g}	4 (16,7)	8 (13,1)
Interleukin Inhibitoren ^d	0 (0,0)	2 (3,3)
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	1 (4,2)	1 (1,6)
Phototherapie	1 (4,2)	2 (3,3)
PUVA	0 (0,0)	1 (1,6)
<p>a: Innerhalb der letzten 6 Monate b: Innerhalb der letzten 6 Monate, beinhaltet Tacrolimus und Pimecrolimus c: Innerhalb der letzten 12 Monate d: Jemals e: Beinhaltet Ciclosporin f: Beinhaltet Methotrexat und Azathioprin g: Beinhaltet Mycophenolat BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCl: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; TNF: Tumornekrosefaktor; UV: Ultraviolett</p>		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Einschlusskriterium, unzureichendes Ansprechen auf eine topische Therapie innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue N/n (%)	Placebo BKGRD±Rescue N/n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS	106 / 105 (99,1)	315 / 314 (99,7)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE ¹	107 / 107 (100,0)	108 / 108 (100,0)
CHRONOS (CAFE-like)	61 / 61 (100,0)	23 / 23 (100,0)
1: Datenquelle: Patientenlisting BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-21: Begleittherapie (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS (Woche 52)	N=110	N=315
Topische Begleittherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	54 (49,1)	147 (46,7)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	87 (79,1)	258 (81,9)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	51 (46,4)	228 (72,4)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	7 (6,4)	68 (21,6)
TCI	13 (11,8)	34 (10,8)
Tacrolimus	12 (10,9)	26 (8,3)
Pimecrolimus	1 (0,9)	4 (1,3)
Tacrolimus Monohydrat	1 (0,9)	6 (1,9)
Systemische Begleittherapie		
Glukokortikosteroide	16 (14,5)	53 (16,8)
Calcineurininhibitoren	1 (0,9)	16 (5,1)
Ciclosporin	1 (0,9)	15 (4,8)
Tacrolimus Monohydrat	0 (0,0)	1 (1,6)
Andere Immunsuppressiva	1 (0,9)	7 (2,2)
Methotrexat	0 (0,0)	4 (1,3)
Azathioprin	1 (0,9)	3 (1,0)
Selektive Immunsuppressiva	1 (0,9)	7 (2,2)
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	1 (0,9)	3 (1,0)
Phototherapie	1 (0,9)	0 (0,0)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE (Woche 16)	N=107	N=108
Topische Begleittherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	56 (52,3)	54 (50,0)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	52 (48,6)	55 (50,9)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	70 (65,4)	72 (66,7)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	4 (3,7)	7 (6,5)
TCI	2 (1,9)	1 (0,9)
Systemische Begleittherapie		
Glukokortikosteroide	3 (2,8)	5 (4,6)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	3 (2,8)
CHRONOS (CAFE-like; Woche 52)	N=24	N=61
Topische Begleittherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	11 (45,8)	32 (52,5)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	19 (79,2)	47 (77,0)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	9 (37,5)	50 (82,0)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	4 (16,7)	18 (29,5)
TCI	4 (16,7)	8 (13,1)
Tacrolimus	3 (12,5)	6 (9,8)
Pimecrolimus	1 (4,2)	0 (0,0)
Tacrolimus Monohydrat	0 (0,0)	2 (3,3)
Systemische Begleittherapie		
Glukokortikosteroide	6 (25,0)	12 (19,7)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	3 (4,9)
Ciclosporin	0 (0,0)	2 (3,3)
Tacrolimus Monohydrat	0 (0,0)	1 (1,6)
Andere Immunsuppressiva	1 (4,2)	2 (3,3)
Methotrexat	0 (0,0)	1 (1,6)
Azathioprin	1 (4,2)	1 (1,6)
Selektive Immunsuppressiva	1 (4,2)	2 (3,3)
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	0 (0,0)	1 (1,6)
Phototherapie	1 (4,2)	0 (0,0)
BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett		

Tabelle 4-22: Rescue-Therapie¹ (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS (Woche 52)	N=110	N=315
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	18 (16,4)	164 (52,1)
Topische Rescue-Therapie		
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	2 (1,8)	1 (0,3)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	12 (10,9)	124 (39,4)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	7 (6,4)	63 (20,0)
Systemische Rescue-Therapie		
Glukokortikosteroide	9 (8,2)	33 (10,5)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	14 (4,4)
Andere Immunsuppressiva	1 (0,9)	7 (2,2)
Selektive Immunsuppressiva	1 (0,9)	7 (2,2)
Rescue-Prozeduren	2 (1,8)	3 (1,0)
UV-Lichttherapie	1 (0,9)	3 (1,0)
Phototherapie	1 (0,9)	0 (0,0)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE (Woche 16)	N=107	N=108
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	4 (3,7)	19 (17,6)
Topische Rescue-Therapie		
Stark wirksame TCS (Klasse III)	3 (2,8)	11 (10,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	0 (0,0)	7 (6,5)
TCI	1 (0,9)	0 (0,0)
Systemische Rescue-Therapie		
Glukokortikosteroide	0 (0,0)	2 (1,9)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	3 (2,8)
CHRONOS (CAFE-like; Woche 52)	N=24	N=61
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	6 (25,0)	35 (57,4)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue n (%)	Placebo BKGRD±Rescue n (%)
Topische Rescue-Therapie		
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	1 (4,2)	1 (1,6)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	4 (16,7)	27 (44,3)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	4 (16,7)	18 (29,5)
Systemische Rescue-Therapie		
Glukokortikosteroide	3 (12,5)	8 (13,1)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	1 (1,6)
Andere Immunsuppressiva	1 (4,2)	2 (3,3)
Selektive Immunsuppressiva	1 (4,2)	2 (3,3)
Rescue-Prozeduren	1 (4,2)	1 (1,6)
UV-Lichttherapie	0 (0,0)	1 (1,6)
Phototherapie	1 (4,2)	0 (0,0)
<p>1: Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett</p>		

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beobachtungsdauer [Tage], R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Rescue-Therapie Population Studie Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten nach Rescue-Therapie	Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten n(%) (CHRONOS 52 Wochen; CAFE 16 Wochen)	MW [Tage] (SD)	Median [Tage]	Min:Max
Patienten mit und ohne Rescue-Therapie					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=110)	110	83 (75,5)	370,0 (100,74)	396,0	14:454
Placebo BKGRD±Rescue (N=315)	315	222 (70,5)	355,2 (103,52)	393,0	15:471
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=107)	107	107 (100,0)	122,6 (22,37)	113,0	108 : 199
Placebo BKGRD±Rescue (N=108)	108	108 (100,0)	121,1 (21,77)	113,0	109 : 204
CHRONOS (CAFE-like) Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=24)	24	18 (75,0)	357,3 (100,50)	393,0	36 : 450
Placebo BKGRD±Rescue (N=61)	61	52 (85,2)	371,4 (88,38)	395,0	17 : 449
Patienten ohne Rescue-Therapie					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=110)	92	70 (76,1)	371,5 (104,43)	400,0	14 : 454
Placebo BKGRD±Rescue (N=315)	152	102 (67,1)	345,4 (118,11)	393,0	15 : 471

Rescue-Therapie Population Studie Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten nach Rescue-Therapie	Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten n(%) (CHRONOS 52 Wochen; CAFE 16 Wochen)	MW [Tage] (SD)	Median [Tage]	Min:Max
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=107)	103	103 (100,0)	122,7 (22,68)	113,0	108 : 199
Placebo BKGRD±Rescue (N=108)	88	88 (100,0)	119,4 (18,48)	113,0	109 : 197
CHRONOS (CAFE-like)					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=24)	18	15 (83,3)	376,4 (92,27)	394,5	36 : 450
Placebo BKGRD±Rescue (N=61)	26	22 (84,6)	359,3 (112,59)	396,5	17 : 449
Patienten mit Rescue-Therapie					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=110)	18	13 (72,2)	362,1 (81,29)	393,0	128 : 451
Placebo BKGRD±Rescue (N=315)	163 ^a	120 (73,6)	364,3 (87,15)	393,0	43 : 464
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=107)	4	4 (100,0)	120,0 (13,64)	115,0	110 : 140
Placebo BKGRD±Rescue (N=108)	20	20 (100,0)	128,6 (32,12)	113,0	112 : 204
CHRONOS (CAFE-like)					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=24)	6	3 (50,0)	299,8 (110,62)	323,0	128 : 393

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

Rescue-Therapie Population Studie Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten nach Rescue-Therapie	Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten n(%) (CHRONOS 52 Wochen; CAFE 16 Wochen)	MW [Tage] (SD)	Median [Tage]	Min:Max
Placebo BKGRD±Rescue (N=61)	35	30 (85,7)	380,4 (65,32)	393,0	128 : 449
Patienten mit systemischer Rescue-Therapie					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=110)	9	6 (66,7)	338,0 (105,66)	394,0	128 : 450
Placebo BKGRD±Rescue (N=315)	42	31 (73,8)	336,0 (116,17)	391,5	43 : 452
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=107)	-	-	-	-	-
Placebo BKGRD±Rescue (N=108)	6	6 (100,0)	147,2 (42,33)	128,5	113 : 204
CHRONOS (CAFE-like)					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=24)	3	0 (0,0)	207,0 (68,83)	239,0	128 : 254
Placebo BKGRD±Rescue (N=61)	9	6 (66,7)	333,8 (94,79)	390,0	128 : 395
Patienten mit topischer Rescue-Therapie					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=110)	15	10 (66,7)	351,8 (84,85)	392,0	128 : 451
Placebo BKGRD±Rescue (N=315)	147	110 (74,8)	368,8 (82,12)	393,0	43 : 464

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

Rescue-Therapie Population Studie Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten nach Rescue-Therapie	Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten n(%) (CHRONOS 52 Wochen; CAFE 16 Wochen)	MW [Tage] (SD)	Median [Tage]	Min:Max
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=107)	4	4 (100,0)	120,0 (13,64)	115,0	110 : 140
Placebo BKGRD±Rescue (N=108)	17	17 (100,0)	129,6 (34,41)	113,0	112 : 204
CHRONOS (CAFE-like)					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=24)	6	3 (50,0)	299,8 (110,62)	323,0	128 : 393
Placebo BKGRD±Rescue (N=61)	33	29 (87,9)	384,4 (63,07)	394,0	128 : 449
Patienten mit systemischer und topischer Rescue-Therapie					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=24)	6	3 (50,0)	300,2 (110,97)	322,0	128 : 396
Placebo BKGRD±Rescue (N=61)	26	21 (80,8)	343,9 (115,44)	391,5	43 : 452
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=107)	-	-	-	-	-
Placebo BKGRD±Rescue (N=108)	3	3 (100,0)	172,0 (48,66)	196,0	116 : 204
CHRONOS (CAFE-like)					
Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue (N=24)	3	0 (0,0)	207,0 (68,83)	239,0	128 : 254
Placebo BKGRD±Rescue (N=61)	7	5 (71,4)	339,1 (101,86)	392,0	128 : 395

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

Rescue-Therapie Population Studie Behandlungsgruppe	Anzahl der Patienten nach Rescue-Therapie	Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten n(%) (CHRONOS 52 Wochen; CAFE 16 Wochen)	MW [Tage] (SD)	Median [Tage]	Min:Max
a: Es besteht im Kontrollarm eine Abweichung von einem Patienten mit Rescue-Therapie im Vergleich zu Tabelle 4-22. Für Tabelle 4-23 wurde die gleiche Logik wie für Table 4.4.3/10 in (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016b) basierend auf dem Safety-Analysis-Set verwendet. BKGRD: Hintergrund (Background); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung					

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch, R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue N/n (%)	Placebo BKGRD±Rescue N/n (%)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS	110 / 9 (8,5)	315 / 52 (16,5)
Unerwünschte Ereignisse	110 / 1 (0,9)	315 / 10 (3,2)
Fehlende Wirksamkeit	110 / 1 (0,9)	315 / 6 (1,9)
Lost to follow-up	110 / 0 (0,0)	315 / 6 (1,9)
Entscheidung des Prüfarztes	110 / 2 (1,9)	315 / 3 (1,0)
Protokollverletzung	110 / 1 (0,9)	315 / 2 (0,6)
Entscheidung des Patienten	110 / 4 (3,8)	315 / 22 (7,0)
Andere	110 / 0 (0,0)	315 / 3 (1,0)
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE	107 / 1 (0,9)	108 / 1 (0,9)
Entscheidung des Patienten	107 / 1 (0,9)	108 / 0 (0,0)
Andere	107 / 0 (0,0)	108 / 1 (0,9)
CHRONOS (CAFE-like)	23 / 3(13,0)	61 / 8 (13,1)
Unerwünschte Ereignisse	23 / 1 (4,3)	61 / 3 (4,9)
Fehlende Wirksamkeit	23 / 1 (4,3)	61 / 2 (3,3)
Lost to follow-up	23 / 0 (0,0)	61 / 1 (1,6)
Entscheidung des Prüfarztes	23 / 0 (0,0)	61 / 1 (1,6)
Protokollverletzung	23 / 1 (4,3)	61 / 1 (1,6)
BKGRD: Hintergrund (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Studiendesign

Die Studie R668-AD-1224 (CHRONOS) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie und wurde weltweit in 162 Studienzentren in 14 Ländern durchgeführt. Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Dupilumab, verabreicht mit oder ohne begleitende TCS, bei erwachsenen Patienten mit mittlerer bis schwerer atopischer Dermatitis zu Woche 16. Die sekundären Zielkriterien sind die Bewertung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Dupilumab zu Woche 52.

Die Studie bestand aus einer fünfwöchigen Screening-Phase, einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Follow-up-Phase. Die Patienten hatten aufgrund des Studiendesigns unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten. Nach Abschluss der 52-wöchigen Behandlungsdauer, konnten geeignete Patienten an einer Open-Label-Erweiterungsstudie (R668-AD-1225) teilnehmen. Für Patienten mit einem symptomatischen Schub war es ab Woche 56 möglich an der Open-Label-Erweiterungsstudie teilzunehmen. Bestehende Therapien für atopische Dermatitis mussten zu bestimmten Zeitpunkten vor Randomisierung abgesetzt bzw. beendet werden. Bei TCS und TCI war dies eine Woche, bei immunsuppressiven und immunmodulierenden Medikamenten sowie bei Phototherapie vier Wochen vor Randomisierung. Während der Screening-Phase mussten die Patienten mindestens zweimal täglich rückfettende und feuchtigkeitbindende Mittel (Emollentien) auftragen und diese Pflege während der gesamten Studie weiterführen.

In der Dupilumab-Gruppe 1 wurde zu 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 zu 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 zu Tag 1 subkutan eine Anfangsdosis Placebo, danach erfolgte eine wöchentliche Gabe Placebo subkutan. Die Behandlung musste unter bestimmten Bedingungen abgebrochen werden, z. B. bei Anwendung einer Rescue-Therapie (ausgenommen TCS; siehe unten), Rücknahme des Einverständnisses, Verwendung nicht erlaubter Arzneimittel oder einer inakzeptablen Unverträglichkeit. In den weiteren Abschnitten dieses Dossiers werden nur die Daten der Patienten im Kontroll- sowie im Dupilumab Q2W-Arm berücksichtigt, nicht jedoch die der Patienten im Dupilumab QW-Arm, da diese Dosierung nicht der Zulassung entspricht.

Die Hintergrundtherapie bestand begleitend während der 52-wöchigen Behandlungsphase. Beginnend zu Tag -7 vor der Randomisierung mussten in allen drei Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien verwendet werden. An Stellen, an denen gleichzeitig eine Behandlung mit TCS erfolgte, wurden die Emollentien nur einmal täglich verwendet (z. B. morgens TCS und abends Emollentien). Des Weiteren begannen alle Patienten zu Tag 1 (Baseline) eine TCS-Behandlung in standardisierter Form. Ekzematöse Hautbereiche wurden anfangs einmal täglich mit mittelstark wirksamen TCS behandelt. Abhängig vom Erfolg der TCS-Behandlung konnte die Wirkstärke der TCS reduziert bzw. die TCS-Behandlung auch ganz beendet werden. Traten erneut Ekzeme auf, wurde die Behandlung mit TCS wieder aufgenommen. Eine ausführlichere Beschreibung des Algorithmus findet sich an entsprechender Stelle in Tabelle 4-13. Auf Problembereichen (z. B. Gesicht, intertriginöse Bereiche, Genitalbereiche) konnten statt TCS auch TCI verwendet werden. Darüber hinaus stand es im Ermessen des Arztes, den Patienten eine Rescue-Therapie zu verordnen. Vor Beginn einer Rescue-Therapie sollte eine zusätzliche Studienvisite erfolgen. Innerhalb der ersten zwei Studienwochen führte eine Rescue-Therapie immer zum Behandlungsabbruch. Patienten mit einem Behandlungsabbruch blieben jedoch auch nach dem Behandlungsabbruch weiterhin in der Studie und nahmen verblindet an den Studienvisiten teil. Patienten, die nach Woche 2 eine systemische Rescue-Therapie erhielten, mussten die Behandlung mit der Studienmedikation unterbrechen, konnten sie aber nach Abschluss der Rescue-Therapie und Ablauf einer gewissen Karenzzeit weiterführen. Die Karenzzeit betrug bei systemischen Glukokortikosteroiden und systemischen nicht steroidal Immunsuppressiva etwa fünf Halbwertszeiten, bei Phototherapie einen Monat. Die Verwendung von stark und sehr stark wirksamen TCS nach Woche 2 führte nicht zur Behandlungsunterbrechung.

Datengrundlage/Analysepopulationen

Die CHRONOS-Studie war zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs für die Einreichung bei der EMA noch nicht abgeschlossen. Während für den Analysezeitpunkt zu Woche 16 alle 740 randomisierten Patienten berücksichtigt wurden, basieren die Wirksamkeits-Analysen nach 52 Wochen auf den Patienten, die bis zum 27. April 2015 randomisiert wurden und deren 52-Wochen-Daten somit zum Daten-Cut-off am 27. April 2016 verfügbar waren. Wegen der sequenziellen Rekrutierung der Patienten in die Studie wurden somit bei der primären Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 52 von den 740 randomisierten Patienten insgesamt 623 (84,2%) berücksichtigt. In den bewertungsrelevanten Studienarmen waren dies 353 von 421 Patienten (83,8%). Die nicht eingeschlossenen Patienten stammen ausschließlich aus den spät initiierten japanischen und koreanischen Zentren und wurden zur Unterstützung der Zulassung in den jeweiligen Ländern rekrutiert.

Der initialen Analyse von Sicherheitsendpunkten liegt der Safety-Analysesatz zugrunde; dieser umfasst alle randomisierten Patienten und deren Ereignisse bis zum initialen Daten-Cut-off am 27. April 2016.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 52 Wochen für alle 740 randomisierten Patienten nachgereicht; diese Analysen wurden im konfirmatorischen Setting jedoch nur als explorative Analysen gesehen. Die EMA bezieht sich in ihren

Beschreibungen der CHRONOS-Studie im Abschnitt 5.1 der Produktinformation ausschließlich auf die Ergebnisse der initialen Analyse; die Präferenz dieser Ergebnisse begründet die EMA mit dem Fehlen der Kontrolle für Multiplizität für die nachgereichte Analyse. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist das Präferieren der initialen Analyse – neben der Bindung an die Zulassung – auch darin begründet, dass die nachgereichte Analyse gegenüber der Initialen ausschließlich um die Daten der Patienten aus den spät initiierten asiatischen Zentren ergänzt war. Die initiale Analyse hat somit für den europäischen Versorgungskontext eine höhere Relevanz. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der nachgereichten Analyse (mit den fehlenden Patienten aus den asiatischen Zentren) als Sensitivitätsanalyse präsentiert.

Zum aktualisierten Studienbericht stellt die EMA fest, dass die darin berichteten Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit vollständig mit denen der primären, initialen Analyse konsistent sind (EMA, 2017).

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

Demografie

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.

In der Gesamtpopulation gemäß Zulassung der CHRONOS-Studie lag das mittlere Alter der Patienten im Dupilumab-Arm bei 39,6 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 36,6 Jahren. In beiden Armen waren ca. 60% der Patienten männlich. Die Mehrheit der Patienten (über 65%) in beiden Behandlungsgruppen war weiß. Etwa 34% der Patienten wurden in Nord- und Südamerika behandelt, in Asien-Pazifik und Osteuropa wurden jeweils ca. 26% der Patienten behandelt und in Westeuropa wurden pro Behandlungsarm ca. 13% der Patienten behandelt.

Krankheitscharakteristika

Die Dauer der atopischen Dermatitis lag im Dupilumab-Arm bei durchschnittlich 30,1 Jahren, im Kontrollarm betrug sie im Mittel 27,5 Jahre. Der EASI Score (Median: 30,9 versus 29,6), Peak Pruritus NRS (Median: 7,7 versus 7,6), BSA (Median: 58,8 versus 55,0) und SCORAD (Median: 69,7 versus 64,1) waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Gemäß der stratifizierten Randomisierung nach dem Schweregrad (IGA) hatten in beiden Behandlungsgruppen ca. 50% der Patienten den Schweregrad mittelschwer (IGA=3) und ca. 50% der Patienten den Schweregrad schwer (IGA=4). Die mittlere Erkrankungsdauer sowie die weiteren Baseline-Charakteristika belegen, dass die Studienpopulation der CHRONOS-Studie hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung mit der Gesamtpopulation gemäß Zulassung gemäß Fachinformation übereinstimmt.

Abgeklungene Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte

Hinsichtlich abgeklungener Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte (atopische Dermatitis, andere Allergien, allergische Rhinitis, Asthma,

Nahrungsmittelallergie, allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis), Nesselsucht, chronische Rhinosinusitis, nasale Polypen) waren beide Behandlungsarme vergleichbar.

Akute Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte

Hinsichtlich akuter Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte waren die Behandlungsarme für die meisten Erkrankungen (atopische Dermatitis, andere Allergien, Asthma, Nahrungsmittelallergie, Nesselsucht, chronische Rhinosinusitis, nasale Polypen, eosinophile Ösophagitis) vergleichbar. Allergische Rhinitis und allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis) traten im Dupilumab-Arm etwas häufiger auf als im Kontrollarm, der Unterschied zwischen den Gruppen war hier größer als 5%.

Komorbiditäten

Bezüglich Komorbiditäten wiesen Patienten in der Dupilumab-Gruppe etwas häufiger psychiatrische Erkrankungen auf als Patienten des Kontrollarms (21,8% versus 15,9%). Hinsichtlich Gefäßerkrankungen (15,5% versus 15,6%) und Erkrankungen der Niere und Harnwege (8,2% versus 5,1%) waren die Behandlungsarme vergleichbar.

Vortherapie

Die beiden Behandlungsarme waren bezüglich der topischen Vortherapie vergleichbar. Über 65% der Patienten in beiden Armen wurden mit stark wirksamen TCS (Klasse III) vorbehandelt, über 40% der Patienten in beiden Armen wurden mit mittelstark wirksamen TCS (Klasse II) vorbehandelt und über 30% der Patienten jeweils mit TCI. Darüber hinaus waren die beiden Behandlungsarme auch hinsichtlich des Gebrauchs der systemischen Vortherapie vergleichbar. Über ein Drittel der Patienten wurde in beiden Armen mit Glukokortikosteroiden vorbehandelt, ca. 30% der Patienten wurden je Behandlungsarm mit Calcineurininhibitoren (überwiegend Ciclosporin) vorbehandelt. Hinsichtlich der Vorbehandlung mit medizinischen Prozeduren (UV-Therapie, Phototherapie und Psoralen-UVA-Behandlung [PUVA]) ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einschlusskriterium des unzureichenden Ansprechens auf eine topische Therapie innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite

Insgesamt erfüllten 99,1% der Patienten im Dupilumab-Arm und 99,7% der Patienten im Kontrollarm das Einschlusskriterium 3, welches einem unzureichenden Ansprechen auf eine topische Therapie innerhalb der letzten sechs Monate entspricht.

Begleittherapie

In beiden Studienarmen erhielten ca. 80% der Patienten mittelstark wirksame TCS (Klasse II) als Begleittherapie. Auch hinsichtlich der schwach wirksamen TCS (Klasse I) waren beide Gruppen vergleichbar (49,1% versus 46,7%). Weniger Patienten des Dupilumab-Arms erhielten im Vergleich zum Kontrollarm stark wirksame TCS (Klasse III) (46,4% versus 72,4%) und sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) (6,4% versus 21,6%). Hinsichtlich TCI (Tacrolimus, Pimecrolimus, Tacrolimus-Monohydrat) waren die Raten zwischen den

Behandlungsarmen vergleichbar. Hinsichtlich der systemischen Begleittherapie (Glukokortikosteroide, Calcineurininhibitoren, andere Immunsuppressiva und selektive Immunsuppressiva) waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Medizinische Prozeduren wurden insgesamt nur von wenigen Patienten als Begleittherapie angewandt. Es zeigten sich vergleichbare Raten zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der UV-Therapie und der Phototherapie.

Rescue-Therapie

Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. Im Dupilumab-Arm erhielten zu Woche 52 16,4% der Patienten und im Kontrollarm 52,1% der Patienten eine Rescue-Therapie. Weniger Patienten des Dupilumab-Arms erhielten im Vergleich zum Kontrollarm stark wirksame TCS (Klasse III) (10,9% versus 39,4%) und sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) (6,4% versus 20,0%). In beiden Studienarmen erhielten weniger Patienten eine systemische Rescue-Therapie als eine topische Rescue-Therapie.

Beobachtungsdauer

Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten im Dupilumab-Arm betrug 396 Tage und im Kontrollarm 393 Tage. Für Patienten ohne Rescue-Therapie betrug im Dupilumab-Arm die mediane Beobachtungsdauer 400 Tage und im Kontrollarm 393 Tage. Für Patienten mit Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 393 Tage und im Kontrollarm 393 Tage. Für Patienten mit systemischer Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 394 Tage und im Kontrollarm 392 Tage. Für Patienten mit topischer Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 392 Tage und im Kontrollarm 393 Tage. Für Patienten mit systemischer und topischer Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 322 Tage und im Kontrollarm 391 Tage.

Unabhängig von der Rescue-Therapie betrug in der Studienpopulation der Studie CHRONOS in beiden Behandlungsgruppen die mediane Beobachtungszeit mehr als 390 Tage und lag somit deutlich über Tag 365 (Woche 52), dem Zeitpunkt der finalen Wirksamkeitsanalyse. Die einzige Ausnahme hierfür waren sechs Patienten (5,5%) der Dupilumab-Gruppe, welche systemische und topische Rescue-Therapie erhielten (mediane Beobachtungszeit 322).

Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch

In der CHRONOS-Studie brachen im Dupilumab-Arm 8,5% der Patienten die Studie vorzeitig ab, im Kontrollarm waren es 16,5% der Patienten. In beiden Studienarmen war die Entscheidung des Patienten der häufigste Grund für den vorzeitigen Studienabbruch.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“ (CHRONOS [CAFE-like])

Die der CAFE-Studie nachempfundene Subpopulation aus der CHRONOS-Studie ist eine mögliche Konkretisierung der Teilpopulation mit einem „high unmet medical need“. Bereits

im Studienprotokoll der CHRONOS-Studie war eine separate Betrachtung dieser als "Subpopulation 3" benannten Subpopulation vorgesehen.

Demografie

In der CAFE-like-Population lag das mittlere Alter der Patienten im Dupilumab-Arm bei 39,1 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 36,8 Jahren. In beiden Armen waren etwas mehr als die Hälfte der Patienten männlich. Die Mehrheit der Patienten (über 70%) in beiden Behandlungsgruppen war weiß. Im Dupilumab-Arm wurden in etwa 44% der Patienten in Osteuropa, 30% in Nord- und Süd-Amerika, 17% in Westeuropa und 9% in Asien-Pazifik behandelt. Im Kontrollarm wurden etwa 33% der Patienten in Osteuropa, 26% in Westeuropa, 23% in Asien-Pazifik und 18% in Nord- und Süd-Amerika behandelt.

Krankheitscharakteristika

Die Dauer der atopischen Dermatitis lag im Dupilumab-Arm bei durchschnittlich 31,2 Jahren, im Kontrollarm betrug sie im Mittel 28,4 Jahre. Der EASI Score (Median: 32,7 versus 37,8), Peak Pruritus NRS (Median: 8,1 versus 7,8), BSA (Median: 62,0 versus 68,0) und SCORAD (Median: 74,2 versus 72,1) waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Gemäß der stratifizierten Randomisierung nach dem Schweregrad (IGA) hatten in beiden Behandlungsgruppen ca. 50% der Patienten den Schweregrad mittelschwer (IGA=3) und ca. 50% der Patienten den Schweregrad schwer (IGA=4). Die mittlere Erkrankungsdauer sowie die weiteren Baseline Charakteristika belegen, dass die CAFE-like-Population hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung mit der Population gemäß Zulassung gemäß Fachinformation übereinstimmt.

Abgeklungene Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte

Hinsichtlich abgeklungener Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte (atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Asthma, Nahrungsmittelallergie, allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis), Nesselsucht und Aspirin-Empfindlichkeit) waren beide Behandlungsarme vergleichbar.

Akute Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte

Hinsichtlich akuter Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte waren die Behandlungsarme für die meisten Erkrankungen (atopische Dermatitis, andere Allergien und Nesselsucht) vergleichbar. Allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergie und chronische Rhinosinusitis traten im Kontrollarm häufiger auf, der Unterschied zwischen den Gruppen war hier ca. 10-15%. Asthma trat im Dupilumab-Arm häufiger auf, der Unterschied im Vergleich zum Kontrollarm war ca 15%.

Komorbiditäten

Hinsichtlich Komorbiditäten wiesen Patienten in der Dupilumab-Gruppe etwas häufiger psychiatrische Erkrankungen auf als Patienten des Kontrollarms (16,7% versus 9,8%). Bezüglich der Gefäßerkrankungen (16,7% versus 19,7%) waren die Behandlungsarme vergleichbar.

Vortherapie

Die beiden Behandlungsarme waren bezüglich der topischen Vortherapie vergleichbar. Über 60% der Patienten in beiden Armen wurden mit stark wirksamen TCS (Klasse III) vorbehandelt, über 30% der Patienten in beiden Armen wurden mit mittelstark wirksamen TCS (Klasse II) vorbehandelt und ca. 38% der Patienten in der Dupilumab-Gruppe bzw 30% der Patienten in der Kontrollgruppe jeweils mit TCI. Darüber hinaus waren die beiden Behandlungsarme auch hinsichtlich des Gebrauchs der systemischen Vortherapie vergleichbar. In etwa 50% der Patienten wurde in beiden Armen mit Glukokortikosteroiden vorbehandelt, ca. 90% der Patienten wurden je Behandlungsarm mit Calcineurininhibitoren vorbehandelt. Hinsichtlich der Vorbehandlung mit medizinischen Prozeduren (UV-Therapie, Phototherapie und PUVA) ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Einschlusskriterium des unzureichenden Ansprechens auf eine topische Therapie innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite

Insgesamt erfüllten 100% der Patienten im Dupilumab-Arm und 100% der Patienten im Kontrollarm das Einschlusskriterium 3, welches einem unzureichenden Ansprechen auf eine topische Therapie innerhalb der letzten sechs Monate entspricht.

Begleittherapie

In beiden Studienarmen erhielten ca. 80% der Patienten mittelstark wirksame TCS (Klasse II) als Begleittherapie. Auch hinsichtlich der schwach wirksamen TCS (Klasse I) waren beide Gruppen vergleichbar (45,8% versus 52,5%). Weniger Patienten des Dupilumab-Arms erhielten im Vergleich zum Kontrollarm stark wirksame TCS (Klasse III) (37,5% versus 82,0%) und sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) (16,7% versus 29,5%). Hinsichtlich TCI (Tacrolimus, Pimecrolimus, Tacrolimus-Monohydrat) waren die Raten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Hinsichtlich der systemischen Begleittherapie (Glukokortikosteroide, Calcineurininhibitoren, andere Immunsuppressiva und selektive Immunsuppressiva) waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Medizinische Prozeduren wurden insgesamt nur von wenigen Patienten als Begleittherapie angewandt.

Rescue-Therapie

Im eCRF gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. Im Dupilumab-Arm erhielten zu Woche 52 25,0% der Patienten und im Kontrollarm 57,4% der Patienten eine Rescue-Therapie. Weniger Patienten des Dupilumab-Arms erhielten im Vergleich zum Kontrollarm stark wirksame TCS (Klasse III) (16,7% versus 44,3%) und sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) (16,7% versus 29,5%). In beiden Studienarmen erhielten weniger Patienten eine systemische Rescue-Therapie als eine topische Rescue-Therapie.

Beobachtungsdauer

Die mediane Beobachtungsdauer der Patienten betrug im Dupilumab-Arm 393 Tage und im Kontrollarm 395 Tage. Für Patienten ohne Rescue-Therapie betrug die mediane

Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 395 Tage und im Kontrollarm 397 Tage. Für Patienten mit Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 323 Tage und im Kontrollarm 393 Tage. Für Patienten mit systemischer Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 239 Tage und im Kontrollarm 390 Tage. Für Patienten mit topischer Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 323 Tage und im Kontrollarm 394 Tage. Für Patienten mit systemischer und topischer Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 239 Tage und im Kontrollarm 392 Tage.

Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch

In der CAFE-like-Population brachen im Dupilumab-Arm 13,0% der Patienten die Studie vorzeitig ab, im Kontrollarm waren es 13,1% der Patienten. Unerwünschte Ereignisse waren der häufigste Grund für den vorzeitigen Studienabbruch.

R668-AD-1424 (CAFE)

Studiendesign

Die Studie R668-AD-1424 (CAFE) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie und wurde weltweit in 71 Studienzentren in Ländern, in denen Ciclosporin für die Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen ist, durchgeführt. Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Dupilumab gegenüber Placebo, verabreicht mit begleitenden TCS, 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 können. Das sekundäre Zielkriterium ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab.

Die Studie bestand aus einer zweiwöchigen Screeningphase, einer zweiwöchigen Standardisierungsphase, einer 16-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Follow-up-Phase. Nach Abschluss der 16-wöchigen Behandlungsdauer konnten geeignete Patienten an einer Open-Label-Erweiterungsstudie teilnehmen. Gewisse bestehende Therapien für atopische Dermatitis mussten vor der Screening-Visite abgesetzt werden. Bei TCI war dies eine Woche, bei systemischem Ciclosporin, systemischen Glukokortikosteroiden und Phototherapie vier Wochen, bei Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX), Mycophenolat Mofetil (MMF) und Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren acht Wochen vor der Screening-Visite.

In der Dupilumab-Gruppe 1 wurde zu 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 zu 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 zu Tag 1 subkutan eine Anfangsdosis Placebo, danach erfolgte eine wöchentliche Gabe Placebo subkutan. Somit erhielten zur Aufrechthaltung der Verblindung alle Patienten jede Woche eine Injektion (aktiv oder Placebo), von Tag 1 bis Woche 16. In den weiteren Abschnitten dieses Dokuments werden nur die Daten der Patienten im Kontroll- sowie im Dupilumab Q2W-Arm berücksichtigt, nicht jedoch die der Patienten im Dupilumab QW-Arm, da die Dosierung nicht der deutschen Zulassung zu Dupilumab entspricht.

Vor Behandlungsbeginn war für alle Patienten die Verwendung von TCS während der Screeningphase möglich. Während der Studie erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie: Zum einen mussten spätestens zu Tag -7 vor der Randomisierung in allen drei Behandlungsarmen mindestens zweimal täglich Emollientien verwendet werden; diese Behandlung wurde während der gesamten Studie fortgesetzt. Zum anderen begannen die Patienten während der Standardisierungsphase, also ab Tag -14 vor Randomisierung, eine TCS-Behandlung in standardisierter Form: Mittelstark wirksame TCS wurden einmal täglich auf aktive Läsionen aufgetragen, schwach wirksame TCS wurden einmal täglich auf Gebiete mit dünner Haut (Gesicht, Nacken, intertriginöse Bereiche, Genitalbereiche, Hautgebiete mit Atrophie) oder auf Gebiete, deren kontinuierliche Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher erachtet wurde, aufgetragen. Im Falle von Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität sollte die Behandlung, falls notwendig, abgebrochen werden. Während der Behandlungsperiode konnte die Häufigkeit der Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS symptomatisch, d. h. in Abhängigkeit vom zum jeweiligen Zeitpunkt erreichten IGA-Wert, alle vier Wochen entsprechend dem Algorithmus in Tabelle 4-25 angepasst werden.

Tabelle 4-25: Algorithmus für die Anpassung der Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS bei der CAFE-Studie

Zeitpunkt	IGA	Bisherige TCS-Anwendung	Zukünftige TCS-Anwendung
Woche 4	0	Täglich	Zweitäglich
	>0	Täglich	Täglich
Woche 8	0	Täglich	Zweitäglich
	>0	Täglich	Täglich
	0	Zweitäglich	Zweimal pro Woche
	>0	Zweitäglich	Täglich
Woche 12	0	Täglich	Zweitäglich
	>0	Täglich	Täglich
	0	Zweitäglich	Zweimal pro Woche
	0	Zweimal pro Woche	Zweimal pro Woche
	>0	Zweimal pro Woche	Zweitäglich

IGA: Investigator's Global Assessment; TCS: Topische Glukokortikosteroide

Während der Follow-up-Periode konnte die TCS-Therapie nach Ermessen des Arztes fortgesetzt werden.

Falls medizinisch angezeigt, bestand zusätzlich zur Hintergrundtherapie auch die Möglichkeit einer Rescue-Therapie; diese lag im Ermessen des Arztes. Falls möglich, sollten zunächst stark wirksame TCS oder TCI verwendet werden; eine Eskalation auf systemische Medikation sollte nur bei Patienten erfolgen, die nach mindestens 7 Tagen topischer Behandlung nicht adäquat auf die Behandlung ansprachen. Patienten, die mit systemischen Glukokortikosteroiden oder systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva behandelt wurden, mussten die Studienmedikation dauerhaft absetzen, während Patienten, die stark wirksame TCS oder TCI erhielten, die Therapie mit Studienmedikation fortführen konnten. Die Patienten blieben jedoch auch nach Behandlungsabbruch weiterhin in der Studie und nahmen verblindet an den Studienvisiten teil.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der CAFE-Studie ist eine mögliche Konkretisierung der Teilpopulation mit „high unmet medical need“.

Demografie

In der CAFE-Studienpopulation lag das mittlere Alter der Patienten im Dupilumab-Arm bei 37,5 Jahren, im Kontrollarm bei 38,9 Jahren. In beiden Armen waren über 60% der Patienten männlich. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (über 95%) in beiden

Behandlungsgruppen war kaukasisch. In jedem Behandlungsarm wurden ca. 62% der Patienten in Westeuropa behandelt und 38% der Patienten in Osteuropa.

Krankheitscharakteristika

Die Dauer der atopischen Dermatitis lag im Dupilumab-Arm bei durchschnittlich 29,6 Jahren, im Kontrollarm betrug sie im Mittel 29,2 Jahre. Der EASI Score (Median: 31,6 versus 31,7), Peak Pruritus NRS (Median: 7,0 versus 6,9), BSA (Median: 55,0 versus 53,0) und SCORAD (Median: 66,7 versus 67,5) waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Gemäß der stratifizierten Randomisierung nach dem Schweregrad (IGA) hatten in beiden Behandlungsgruppen ca. 50% der Patienten den Schweregrad mittelschwer (IGA=3) und ca. 50% der Patienten den Schweregrad schwer (IGA=4). Die mittlere Erkrankungsdauer sowie die weiteren Baseline-Charakteristika belegen, dass die CAFE-Studienpopulation hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung mit der Gesamtpopulation gemäß Fachinformation übereinstimmt.

Abgeklungene Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte

Hinsichtlich abgeklungener Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte (Atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Asthma, Nahrungsmittelallergie, allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis), Nesselsucht, nasale Polypen, atopische Keratokonjunktivitis, andere Allergien) waren beide Behandlungsarme vergleichbar.

Akute Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte

Hinsichtlich akuter Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte waren die Behandlungsarme für die Erkrankungen atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Nesselsucht, atopische Keratokonjunktivitis, chronische Rhinosinusitis, eosinophile Ösophagitis vergleichbar. Andere Allergien und Nahrungsmittelallergien traten etwas häufiger in der Dupilumab-Gruppe auf, wohingegen Asthma, allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis) und nasale Polypen etwas häufiger in der Kontrollgruppe auftraten; der Unterschied zwischen den Gruppen war hier größer als 5%.

Komorbiditäten

Hinsichtlich Komorbiditäten wiesen Patienten des Dupilumab-Arms weniger häufig psychiatrische Erkrankungen auf als Patienten des Kontrollarms (4,7% versus 12,0%). Auch Gefäßerkrankungen wiesen Patienten des Dupilumab-Arms weniger häufig auf als Patienten des Kontrollarms (21,5% versus 27,8%). Bezüglich Erkrankungen der Niere und Harnwege waren die Behandlungsarme vergleichbar.

Vorthherapie

Die beiden Behandlungsarme waren bezüglich der topischen Vorthherapie weitestgehend vergleichbar. Über 80% der Patienten in beiden Armen wurden mit stark wirksamen TCS (Klasse III) vorbehandelt, über 50% der Patienten in beiden Armen wurden mit mittelstark wirksamen TCS (Klasse II) und schwach wirksamen TCS (Klasse I) vorbehandelt. 28% der Patienten in der Dupilumab-Gruppe wurden mit sehr stark wirksamen TCS (Klasse IV)

vorbehandelt, in der Kontrollgruppe waren es ca. 15% der Patienten. Ungefähr 30% der Patienten in beiden Armen wurden mit TCI vorbehandelt. Darüber hinaus waren die beiden Behandlungsarme auch hinsichtlich des Gebrauchs der systemischen Vortherapie vergleichbar. Über ein Drittel der Patienten wurde in beiden Armen mit Calcineurin-inhibitoren (überwiegend Ciclosporin) vorbehandelt, über 30% der Patienten wurden mit Glukokortikosteroiden vorbehandelt. Die Vorbehandlung mittels UV-Therapie erfolgte im Dupilumab-Arm weniger häufig als im Kontrollarm (21,5% versus 30,6%).

Einschlusskriterium des unzureichenden Ansprechens auf eine topische Therapie innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite

Insgesamt erfüllten alle Patienten im Dupilumab-Arm und alle Patienten im Kontrollarm das Einschlusskriterium 6, welches einem unzureichenden Ansprechen auf eine topische Therapie innerhalb der letzten sechs Monate entspricht.

Begleittherapie

Etwa die Hälfte der Patienten in jedem Studienarm erhielt schwach wirksame TCS (Klasse I) und mittelstark wirksame TCS (Klasse II). In beiden Studienarmen erhielten ca. zwei Drittel der Patienten stark wirksame TCS (Klasse III) als Begleittherapie. Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) erhielten in beiden Studienarmen weniger als 10% der Patienten. Nur wenige Patienten erhielten TCI als Begleittherapie. Hinsichtlich der systemischen Begleittherapie (Glukokortikosteroide und Calcineurininhibitoren) waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar, insgesamt erhielten nur wenige Patienten systemische Begleittherapie.

Rescue-Therapie

Im eCRF gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. Im Dupilumab-Arm erhielten zu Woche 16 3,7% der Patienten eine Rescue-Therapie, wohingegen im Kontrollarm 17,6% der Patienten eine Rescue-Therapie erhielten. Im Dupilumab-Arm erhielten 2,8% der Patienten stark wirksame TCS (Klasse III), kein Patient erhielt sehr stark wirksame TCS. Im Kontrollarm erhielten 10,2% der Patienten stark wirksame TCS (Klasse III) und 6,5% der Patienten sehr stark wirksame Patienten (Klasse IV). Kein Patient im Dupilumab-Arm erhielt eine systemische Rescue-Therapie. Im Kontrollarm erhielten 1,9% der Patienten Glukokortikosteroide und 2,8% der Patienten Calcineurininhibitoren.

Beobachtungsdauer

Die mediane Beobachtungsdauer der Studie CAFE betrug für die Patienten im Dupilumab-Arm und im Kontrollarm 113 Tage. Ebenso betrug für Patienten ohne Rescue-Therapie die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm und im Kontrollarm 113 Tage. Für Patienten mit Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 115 Tage und im Kontrollarm 113 Tage. Im Dupilumab-Arm erhielt kein Patient eine systemische Rescue-Therapie; im Kontrollarm betrug die mediane Beobachtungsdauer 129 Tage. Für Patienten mit topischer Rescue-Therapie betrug die mediane Beobachtungsdauer im Dupilumab-Arm 115 Tage und im Kontrollarm 113 Tage. Im

Dupilumab-Arm erhielt kein Patient eine systemische und topische Rescue-Therapie; im Kontrollarm betrug die mediane Beobachtungsdauer 196 Tage.

Unabhängig von der Rescue-Therapie betrug in der Studienpopulation der Studie CAFE in beiden Behandlungsgruppen die mediane Beobachtungszeit mindestens 112 Tage und lag somit über Tag 112 (Woche 16), dem Zeitpunkt der finalen Wirksamkeitsanalyse.

Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch

In der CAFE-Studie brach in beiden Studienarmen jeweils ein Patient (0,9%) die Studie vorzeitig ab. Grund dafür war im Kontrollarm die Entscheidung des Patienten, im Dupilumab-Arm geschah dies aus dem Grund „Andere“.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patienten der beiden zur Bewertung herangezogenen Studien, CHRONOS und CAFE, entsprechen der für Deutschland gültigen Zulassung von Dupilumab: Es handelt sich um erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Dupilumab wird in dem für die Bewertung jeweils herangezogenen Studienarm (Dupilumab Q2W) gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht.

Zum Vergleich der Studienpopulationen mit der deutschen Zielpopulation hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und Dauer der atopischen Dermatitis werden folgende Untersuchungen herangezogen: Atopic Health (Langenbruch et al., 2014), Epi AWARE (Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016) und TREATgermany (Girndt et al., 2016). Die Eckdaten der Untersuchungen sind in Tabelle 4-26 beschrieben.

Tabelle 4-26: Beschreibung der zum Vergleich der Studienpopulationen mit der deutschen Zielpopulation herangezogenen Untersuchungen

Untersuchung	Beschreibung
Atopic Health	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-interventionelle, prospektive Querschnittsstudie an erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis in Deutschland • Datenerhebung mittels Fragebögen mit jeweils einem vom Arzt bzw. vom Patienten auszufüllenden Abschnitt • Auswertung von 1.678 Datensets (zusammengehöriger Arzt- und Patientenfragebogen)
Epi AWARE	<ul style="list-style-type: none"> • Querschnittsstudie der erwachsenen (18 bis 65 Jahre) Allgemeinbevölkerung in verschiedenen Ländern, u. a. Deutschland • Stichprobe repräsentativ für die erwachsene Allgemeinbevölkerung des jeweiligen Landes (Deutschland: Geschlecht, Altersgruppe, Region, Einkommensniveau) • Datenerhebung mittels eines webbasierten Teilnehmer-Fragebogens; Erfassung

Untersuchung	Beschreibung
	der Diagnose atopische Dermatitis <ul style="list-style-type: none"> Stichprobengröße für Deutschland: 9.971 Personen, davon 222 Patienten mit atopischer Dermatitis (gemäß dem strengsten der zugrundegelegten Kriterien)
TREATgermany	<ul style="list-style-type: none"> Nicht-interventionelle prospektive Kohorten-Studie in Form eines klinischen Registers Teilnahme von Klinikambulanzen und niedergelassenen Dermatologen in Deutschland möglich; präsentierte Daten von 78 Patienten aus fünf aktiven Zentren Erwachsene Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis (SCORAD ≥ 40 und/oder systemische antiinflammatorische Behandlung aktuell oder innerhalb der letzten 24 Monate) geplante Beobachtungsdauer pro Patient 24 Monate
Quellen: (Langenbruch et al., 2014; Girndt et al., 2016; Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016) SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis	

Die Patientencharakteristika hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und Dauer der atopischen Dermatitis sowohl der Studienpopulationen als auch der Zielpopulation sind in Tabelle 4-27 aufgeführt.

Tabelle 4-27: Patientencharakteristika hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und Dauer der atopischen Dermatitis (Studienpopulationen und Zielpopulation)

Untersuchung	Alter der AD-Patienten MW (Jahre)	Anteil der Frauen (%)	Dauer der AD MW (Jahre)
CHRONOS	36,6 (Placebo) 39,6 (Dupilumab Q2W)	38,7 (Placebo) 41,5 (Dupilumab Q2W)	27,5 (Placebo) 30,1 (Dupilumab Q2W)
CAFE	38,9 (Placebo) 37,5 (Dupilumab Q2W)	37,0 (Placebo) 39,3 (Dupilumab Q2W)	29,2 (Placebo) 29,6 (Dupilumab Q2W)
Atopic Health	38,4	60,5	22,1
Epi AWARE (Deutschland)	keine Angaben	58,3 ^a (alle Schweregrade)	keine Angaben
TREATgermany ^b	39,1	38,5	keine Angaben
Quellen: (Langenbruch et al., 2014; Girndt et al., 2016; Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016) a: Der Anteil der Frauen wurde anhand der geschlechtsspezifischen AD-Prävalenz berechnet (Tabelle 68 in (Regeneron Pharmaceuticals Inc. et al., 2016), wobei die Gesamtzahl der männlichen Teilnehmer (4.770) um den Faktor 1,09 korrigiert wurde, um ein ausgewogenes Verhältnis von Männern und Frauen zu erreichen. b: Baseline-Daten AD: Atopische Dermatitis; MW: Mittelwert; Q2W: Einmal alle zwei Wochen			

Das Alter der Patienten in den Studien liegt bei einem Mittelwert zwischen 36,6 und 39,6 Jahren und entspricht damit dem der Patienten in Deutschland, der bei 38,4 (Atopic Health) und 39,1 (TREATgermany) liegt.

Hinsichtlich des Frauenanteils bei Patienten mit atopischer Dermatitis liefern die für die Beschreibung der deutschen Zielpopulation verwendeten Quellen unterschiedliche Angaben. Während TREATgermany einen Frauenanteil von 38,5% beschreibt, liegt dieser bei Atopic Health und Epi AWARE (Daten für Deutschland) bei 60,5 bzw. 58,3. Der Frauenanteil in den Studien beträgt zwischen 37% und 41,5% und stimmt somit mit den Angaben von TREATgermany überein. Da die Subgruppenanalysen nach Geschlecht keine fazitrelevanten Effektmodifikationen zeigen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Dupilumab geschlechtsunabhängig und die Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation gegeben ist, selbst wenn der Frauenanteil in den Studien von dem der deutschen Zielpopulation abweichen sollte.

Die Dauer der Erkrankung lag in beiden Studien mit Werten zwischen 27,5 und 30,1 Jahren etwas höher als bei Atopic Health, der einzigen Quelle, die Angaben zur Dauer der Erkrankung liefert. In beiden Fällen handelt es sich um jahrzehntelang erkrankte Patienten, so dass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen ist.

Die CAFE-Studie wurde an Zentren in West- und Osteuropa durchgeführt. 47,2% der Patienten der Kontrollgruppe und 44,9% der Patienten der Dupilumab Q2W-Gruppe wurden an deutschen Zentren rekrutiert. Insgesamt war die Mehrzahl der Patienten kaukasisch (96,3-97,2%). Die CHRONOS-Studie wurde an Zentren in Amerika, Asien-Pazifik, Westeuropa und Osteuropa durchgeführt. Durch die Teilnahme asiatischer Patienten liegt der Anteil Kaukasier bei der CHRONOS-Studie zwischen 66% (Placebo) und 69,8% (Dupilumab Q2W). Die Subgruppenanalysen nach Region (Nord- und Süd-Amerika, Asien-Pazifik, Osteuropa, Westeuropa) zeigen jedoch keine fazitrelevanten Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), so dass eine gute Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation angenommen werden kann.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie / Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Zuge der G-BA Beratung am 9. Dezember 2016 benannte der G-BA ein "patientenindividuell optimiertes Therapieregime" als ZVT für Dupilumab (G-BA (Philippi), 2017). Der G-BA führte hierzu aus, dass diese in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie folgende Therapien umfassen kann:

- Topische Glukokortikoide der Klassen II bis IV

- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA/NB-UVB)
- Systemische Glukokortikoide
- Ciclosporin

Der G-BA stellte außerdem klar, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der ZVT entspricht.

Im Folgenden wird dargelegt, dass sowohl die CHRONOS- als auch die CAFE-Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber dieser Vergleichstherapie geeignet sind.

CHRONOS

Alle vom G-BA als Einzelkomponenten der individuellen Therapie beschriebenen Optionen waren in der CHRONOS-Studie möglich:

Für Patienten mit unzureichend kontrollierter Erkrankung war eine Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden höherer Wirkstärke bei Fortführung der Studienmedikation möglich (Rescue-Therapie). Die Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden, nicht steroidalen Immunsuppressiva oder Phototherapie war zwar mit einem Absetzen der Studienmedikation verbunden, diese konnte aber nach Beenden der Rescue-Behandlung erneut initiiert werden. TCI waren nicht als Rescue-Behandlung, sondern zur regulären Behandlung von "Problemregionen" erlaubt.

Das Studienprotokoll der CHRONOS-Studie gewährte jedem einzelnen Patienten die individuell am besten geeignete Therapieanpassung. Hierbei wurden individuelle Kriterien wie Therapieansprechen, Verträglichkeit oder Vorbehandlungen berücksichtigt:

Nach einer einwöchigen TCS-freien Woche, in der die Patienten ihre Hautläsionen mit Emollentien behandelten, erhielten alle Patienten TCS±TCI sowie, entsprechend der Randomisierung, Dupilumab bzw. das entsprechende Placebo. Zwar war die Gabe von höher potenten TCS erst nach zwei Wochen erlaubt und eine Eskalation der topischen Therapie während dieser Zeit wurde als Protokollverletzung eingestuft, jedoch führte diese Protokollverletzung nicht zum Ausschluss der Patienten aus der Studie. Insbesondere führte dies auch nicht dazu, dass die Datenerfassung für diese Patienten endete. Die nahezu vollständige Datenerfassung ermöglicht die differenzierte Betrachtung der Wirksamkeit mit der Möglichkeit, Aussagen zu unterschiedlichen Estimands zu machen. Der für die Nutzenbewertung relevante Vergleich ist der Vergleich der "Behandlungsstrategien", bei dem die Ergebnisse beider Interventionsgruppen unabhängig davon, ob eine "Rescue-Therapie" erfolgte oder nicht, gegenübergestellt werden. Ein solches Vorgehen spiegelt am besten den Versorgungsalltag wieder und entspricht daher auch den Anforderungen der Nutzenbewertung.

Nach den ersten zwei Wochen war bei entsprechender Krankheitsaktivität eine Therapie-Eskalation möglich. Als Therapie-Eskalation im Sinne einer Rescue-Medikation sieht das Studienprotokoll eine Behandlung mit UV-Therapie, stark oder sehr stark wirksamen TCS sowie systemischen Therapien vor. Letztere umfassten u. a. systemische Glukokortikosteroide, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil und Methotrexat. Dass entsprechende Therapeutika auch in der Praxis angewandt wurden, zeigt die im Zuge der CHRONOS-Studie verordnete Begleit- und Rescue-Medikation (siehe Tabelle 4-21 bzw. Tabelle 4-22). Dies trifft gleichermaßen auch auf die Gabe von Ciclosporin zu, welches Studienteilnehmern in allen von der CHRONOS-Studie eingeschlossenen Regionen verabreicht wurde. Zum Einleiten einer Rescue-Medikation war es den Patienten möglich, auch ausserhalb der planmäßigen Visiten das jeweilige Studienzentrum aufzusuchen, so dass eine notwendige Therapie-Eskalation ab Woche 2 jederzeit gewährleistet war. Eine Rescue-Therapie wurde dann eingeleitet, wenn diese nach Ansicht des Arztes zur Kontrolle nicht-tolerabler Symptomatik notwendig war. Bei guter Kontrolle der Erkrankung und einem läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbild sollte von mittelstark wirksamen TCS auf eine Behandlung mit schwach wirksamen TCS umgestellt werden. Nach weiteren sieben Tagen täglicher Behandlung mit schwach wirksamen TCS wurden diese abgesetzt. Im Falle eines Wiederauftretens von Hautläsionen wurde die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert.

In seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch führt der G-BA aus, dass zur adäquaten Umsetzung der ZVT eine Therapieanpassung während der Schübe von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen abgegrenzt werden muss, und dass diese nicht per se als patientenindividuell optimiertes Therapieregime verstanden werden kann. Ein Schub im Sinne des Studienprotokolls lag dann vor, wenn eine Verschlechterung der Symptomatik dergestalt war, dass diese eine Therapie-Eskalation notwendig machte. In der Konsequenz bedeutet das, dass zum einen eine Reduktion der Potenz eines Therapieregimes bei nachlassender Symptomatik zulässig sein muss, und zum anderen, dass Patienten auch ohne Verschlechterung des Erkrankungsbildes, also ohne einen Schub zu erleben, Zugang zu einer höher potenten Therapie haben müssen, wenn die Symptomatik durch die bisherige Medikation nicht zufriedenstellend kontrolliert werden kann. Durch die Studie CHRONOS werden diese Vorgaben des G-BA erfüllt: Die Verordnung einer Rescue-Therapie war unabhängig vom Vorliegen eines Schubes möglich, so dass eine Therapie-Eskalation auch dann erfolgen konnte, wenn trotz konstanter Schwere der Symptome eine unzureichende Kontrolle der Symptomatik vorlag. Demnach führte gemäß dem Studienprotokoll jeder Schub zu einer Therapie-Eskalation, aber nicht jede Rescue-Medikation begründete sich in einem Schub. Dass Rescue-Medikation tatsächlich auch in der Praxis unabhängig vom Vorliegen eines Schubes gegeben wurde, zeigt die höhere Zahl an Patienten mit Rescue-Verordnung im Kontrollarm zu Woche 52 (163 Patienten; Tabelle 4-22) im Vergleich zur Anzahl von Patienten mit aufgetretenen Schüben (130 Patienten; Tabelle 4-86).

Der G-BA legt in seiner Niederschrift überdies dar, dass im Dossier anzugeben ist, auf welche topischen Therapien die Studienpopulation nicht angesprochen hatte und wie viele Arzneimitteltherapien vor einer Behandlung mit Dupilumab erfolgt waren. Zudem sind die

Basistherapie sowie die Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden und/oder topischen Calcineurininhibitoren zu dokumentieren. Die Vortherapien sind in Tabelle 4-19 dargestellt. Für die CHRONOS-Studie gibt das Studienprotokoll für den Einschluss als Voraussetzung ein innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite dokumentiertes Nichtansprechen auf Topika an. Das Nicht-Ansprechen war dabei definiert als Versagen einer Therapie hinsichtlich der Absenkung des IGA auf einen Wert von 0-2 trotz Behandlung mit mittelstark oder stark wirksamen TCS oder Erhalt von systemischen Therapien. Ein entsprechend dokumentiertes Nicht-Ansprechen lag mit Ausnahme jeweils eines Patienten für den Kontrollarm sowie für den Dupilumab-Arm für die CHRONOS-Studie vor (Tabelle 4-20). Die Vortherapien der Patienten in der CHRONOS-Studie zeigen in der Gesamtschau einen hohen Anteil an hochpotenten TCS und TCI. Innerhalb der letzten sechs Monate vor Baseline hatten im Kontrollarm der CHRONOS-Studie demnach 69,2% der Patienten TCS der Klasse III, 25,1% TCS der Klasse IV und 28,7% TCI erhalten. In Verbindung mit den Einschlusskriterien, welche nur solche Patienten zugelassen hatten, die trotz der hochpotenten Vortherapien noch unter einer hohen Krankheitslast leiden ($IGA \geq 3$, $BSA \geq 10\%$, $EASI \geq 16$, $Peak\ Pruritus\ NRS \geq 3$), lässt sich ableiten, dass die Symptomatik der in den Studien eingeschlossenen Patienten mit topischen Therapien nicht zufriedenstellend kontrolliert werden kann.

CAFE

In der CAFE-Studie standen, ähnlich wie in der CHRONOS-Studie, bei nicht zufriedenstellender Kontrolle der Symptome durch die Hintergrundtherapie im Zuge eines Schubes oder einer stärker ausgeprägten Grunderkrankung TCI, TCS der Klassen III und IV, systemische Glukokortikosteroide, Ciclosporin, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil und Methotrexat als Rescue-Therapie zur Verfügung. Ein Großteil dieser Therapeutika fand in der CAFE-Studie als Begleit- oder Rescue-Therapie auch in der Praxis Anwendung (siehe Tabelle 4-21 bzw. Tabelle 4-22). Die Verordnung einer systemischen Rescue-Therapie hatte ein Aussetzen der Studienmedikation zu Folge, die aber nach einer Washout-Periode weitergeführt werden konnte. Im Gegensatz zu CHRONOS führte in der CAFE-Studie die Behandlung mit einer UV- oder Phototherapie zum Studienabbruch. Anders als für die CHRONOS-Studie wurden nur Patienten mit einer schweren Form der atopischen Dermatitis eingeschlossen ($IGA \geq 3$, $BSA \geq 10\%$, $EASI \geq 20$).

Die adäquate Umsetzung der ZVT in der CAFE-Studie ergibt sich im Wesentlichen analog zur Studie CHRONOS. Anders als in der CHRONOS-Studie fand allerdings keine Erhebung des Auftretens symptomatischer Schübe statt. Zudem war auch innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen der Erhalt einer Rescue-Therapie möglich. Falls notwendig, fand eine Anpassung der Häufigkeit der Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS alle vier Wochen statt. Wie in der CHRONOS-Studie war es dabei auch möglich, eine Reduktion der Hintergrundtherapie vorzunehmen. In Abhängigkeit der Krankheitsschwere wurde dabei die Häufigkeit der Anwendung von mittelstark wirksamen TCS anhand eines auf dem IGA basierenden Algorithmus angepasst (siehe Tabelle 4-25).

Wie für die CHRONOS-Studie sieht das Protokoll der CAFE-Studie ein dokumentiertes Nichtansprechen auf topische Therapien als Einschlusskriterium vor. Dies war operationalisiert als Versagen einer Therapie hinsichtlich der Absenkung des IGA auf einen Wert von 0-2 trotz Behandlung mit mittelstark oder stark wirksamen TCS. Dieses Kriterium wurde von allen in der CAFE-Studie eingeschlossenen Patienten erfüllt (siehe Tabelle 4-20).

Anders als in der CHRONOS-Studie war die UV-Therapie nicht Bestandteil des als Rescue-Medikation zur Verfügung stehenden Therapiespektrums. Die CAFE-Studie schließt Patienten mit einer schweren Form der atopischen Dermatitis ein, die akut unter einer hohen Krankheitslast leiden. Zur Linderung der Symptomatik dieser Patienten empfiehlt sich demnach eine Therapie mit besonders schnellem Wirkeintritt. Mit Ausnahme der UVA1-Therapie, welche nicht Bestandteil der vom G-BA benannten ZVT ist, ist die UV-Therapie nicht für akute Phasen der atopischen Dermatitis angezeigt, sondern eignet sich eher zur Behandlung chronischer, lichenifizierter Formen (Ring et al., 2012b). Durch die Behandlungsdauer in der CAFE-Studie von 16 Wochen hat die UV-Therapie als potentieller Bestandteil der ZVT demnach wenig Mehrwert und wird innerhalb der Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer nicht als relevant angesehen, das Ergebnis zur Wirksamkeit der ZVT maßgeblich zu beeinflussen. Die geringe Relevanz wird zudem durch Beobachtungen aus der CHRONOS-Studie gestützt. Dort wurden, trotz der Möglichkeit einer Verordnung von UV-Therapie als Rescue-Medikation, über 52 Wochen insgesamt nur vier Patienten mit einer solchen behandelt. Die geringe Versorgungsrelevanz außerhalb des Settings von klinischen Studien zeigt sich zudem durch Erhebungen einer Routinedatenanalyse unter ca. 3 Mio deutschen GKV (Gesetzliche Krankenversicherung)-Versicherten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Dort betrug der Anteil der im Jahr 2015 in Deutschland mit UV-Therapie behandelten GKV-Versicherten mit atopischer Dermatitis 1,69% (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2017). Eine weitere Erhebung von Routinedaten berichtet einen sehr ähnlichen Wert von ca. 2% und untermauert damit die geringe Versorgungsrelevanz der UV-Therapie (Schmitt, 2011).

Insgesamt können die im Kontrollarm der CHRONOS- und CAFE-Studie erlaubten und gegebenen Therapieoptionen als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse der Patienten anpassbar bewertet werden, um als patientenindividuell optimiertes Therapieregime angesehen zu 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 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			
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Region. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig (mit einem Zuteilungsverhältnis 3:1:3) und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response system (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt. Die Patienten und behandelnde Person waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe wöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie R668-AD-1224 (CHRONOS) als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

In der Studie wurde eine stratifizierte Randomisierung mit den Stratifizierungsfaktoren Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Vorbehandlung mit Ciclosporin durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig (mit einem Zuteilungsverhältnis 1:1:1) und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein IVRS bzw. ein IWRS sichergestellt. Die Patienten und behandelnde Person waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe wöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht und konnte im Fall eines medizinischen Notfalls vom Prüfarzt aufgehoben werden. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab

definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie R668-AD-1424 (CAFE) als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: EASI	Morbidität: Juckreiz	Morbidität: SCORAD	Morbidität: POEM
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
R668-AD-1424 (CAFE)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
EASI: Eczema Area and Severity Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis					

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung

Studie	Morbidität: EQ-5D VAS	Morbidität: symptoma- tischer Schub	Morbidität: Schlafstö- rungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
R668-AD-1424 (CAFE)	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala					

4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen)
R668-AD-1424 (CAFE)	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen)

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. 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. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R668-AD-1424 (CAFE)

Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. 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. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Mortalität für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-1,32; 1,32], 1,000
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-1,32; 1,32], 1,000
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	0 (0,0)	108	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-1,80; 1,80], 1,000
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	0 (0,0)	61	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-5,92; 5,92], 1,000
52 Wochen	24	0 (0,0)	61	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-5,92; 5,92], 1,000
<p>1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme trat ein Todesfall auf. In der Dupilumab-Gruppe 2 verstarb ein Patient aufgrund eines Verkehrsunfalls.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

CHRONOS (CAFE-like)

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

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.

Für den Endpunkt Mortalität wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da der Endpunkt Mortalität eindeutig definiert und objektiv erhebbar ist, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität: EASI – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des EASI

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>Der EASI ist ein Index zur Ermittlung der Krankheitsschwere, mit dem flächenhaftes Ausmaß (1-9%, 10-29%, 30-49%, 50-69%, 70-89% und 90-100%) und Intensität (keine[0], leicht[1], mäßig [2] und stark [3]) für Anzeichen von Erythema, Papula/Induration, Exkoration und Lichenifikation in vier Körperbereichen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) bestimmt und miteinander verrechnet werden. Die maximale Punktzahl beträgt 72; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52 erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 90 (90% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 90 (90% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52 erreichen
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 90 (90% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen
EASI: Eczema Area and Severity Index	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EASI: Eczema Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Der Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen, stellte für die europäische Zulassungsbehörde den primären Endpunkt der Studie CHRONOS dar. Mit der Patientenzahl von ca. 100 Patienten in der Dupilumab-Gruppe und ca. 300 Patienten in der Vergleichs-Gruppe ergibt sich für den Vergleich des EASI 75 eine Power von 99% mit einer angenommenen EASI 75 Responderrate zu Woche 16 von 58% im Dupilumab-Arm und einer Responderrate von 15% im Vergleichsarm. Die Annahmen der Responderraten zu Woche 16 basieren auf der Studie R668-AD-1117. Es war keine Zwischenanalyse geplant. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte anhand des Full-Analysis-Set (FAS) und mit einer Non-Responder Imputation für Patienten, die eine Therapieeskalation im Sinne einer Rescue-Therapie erhalten hatten, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es wurden alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Der Vergleich des primären Endpunkts wurde für die Risikodifferenz mit der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (Adjustierungsvariablen: Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Region). Zusätzlich wurden für die Nutzenbewertung nicht-adjustierte OR und RR mit zugehörigem KI berechnet und dargestellt. Um die Verblindung über alle drei Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe wöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

Der Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen, stellte den primären Endpunkt der Studie CAFE dar. Mit der Patientenzahl von ca. 110 Patienten pro Behandlungsarm (davon etwa 70 Patienten in der mit Ciclosporin vorbehandelten Subgruppe und 40 Patienten in der Ciclosporin naiven Subgruppe) ergibt sich für den Vergleich des EASI 75 eine Power von 99% mit einer angenommenen EASI 75 Responderrate zu Woche 16 von 60% im Dupilumab-Arm und einer Responderrate von 26% im Vergleichsarm. Die Annahmen der Responderraten zu Woche 16 basieren auf der Studie R668-AD-1117. Es war keine Zwischenanalyse geplant. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es wurden alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Der Vergleich des primären Endpunkts wurde für die Risikodifferenz mit der adjustierten

Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (Adjustierungsvariablen: Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Vorbehandlung mit Ciclosporin). Zusätzlich wurden für die Nutzenbewertung nicht-adjustierte OR und RR mit zugehörigem KI berechnet und dargestellt. Um die Verblindung sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe wöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt EASI für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.2.1 EASI 75

Tabelle 4-36: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	78 (78,8)	292	102 (34,9)	6,92 [4,04; 11,86], <0,0001 2,26 [1,87; 2,72], <0,0001 43,9 [34,12; 53,59], <0,0001
52 Wochen	83	63 (75,9)	223	108 (48,4)	3,35 [1,90; 5,92], <0,0001 1,57 [1,31; 1,88], <0,0001 27,5 [16,17; 38,77], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	69 (64,5)	108	35 (32,4)	3,79 [2,15; 6,66], <0,0001 1,99 [1,46; 2,70], <0,0001 32,1 [19,42; 44,73], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	18 (85,7)	59	16 (27,1)	16,12 [4,18; 62,22], <0,0001 3,16 [2,01; 4,97], <0,0001 58,6 [39,8; 77,4], <0,0001
52 Wochen	19	13 (68,4)	53	22 (41,5)	3,05 [1,01; 9,27], 0,0489 1,65 [1,06; 2,56], 0,0267 26,9 [2,2; 51,7], 0,2687
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 78,8% der Patienten den EASI 75, in der Kontrollgruppe 34,9%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,26 [1,87; 2,72]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,57 [1,31; 1,88]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 75,9% der Patienten im Dupilumab-Arm und 48,4% der Patienten im Kontrollarm den EASI 75.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 erreichten 64,5% der Dupilumab-behandelten Patienten und 32,4% der ZVT-behandelten Patienten den EASI 75. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,99 [1,46; 2,70]; p Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 85,7% der Patienten und in der Kontrollgruppe 27,1% der Patienten den EASI 75. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,16 [2,01; 4,97]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,65 [1,06; 2,56]; p-Wert: 0,0267). Zu diesem Zeitpunkt zeigten im Dupilumab-Arm 68,4% der Patienten ein EASI 75-Ansprechen, im Kontrollarm 41,5% der Patienten.

Tabelle 4-37: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	73 (68,9)	292	102 (34,9)	4,12 [2,56; 6,63], <0,0001 1,97 [1,61; 2,41], <0,0001 33,94 [23,56; 44,31], <0,0001
52 Wochen	89	58 (65,2)	223	108 (48,4)	1,99 [1,20; 3,31], 0,0080 1,35 [1,10; 1,65], 0,0042 16,74 [4,86; 28,61], 0,0057
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	67 (62,6)	108	35 (32,4)	3,49 [1,99; 6,13], <0,0001 1,93 [1,42; 2,63], <0,0001 30,21 [17,48; 42,94], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	16 (69,6)	59	16 (27,1)	6,14 [2,13; 17,69], 0,0008 2,57 [1,56; 4,22], 0,0002 42,45 [20,49; 64,41], 0,0002
52 Wochen	21	11 (52,4)	53	22 (41,5)	1,55 [0,56; 4,28], 0,3978 1,26 [0,75; 2,12], 0,3789 10,87 [-14,27; 36,02], 0,3968
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu beiden Zeitpunkten bestätigt die hochkonservative Analyse die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Analyse: Auch bei einseitiger Wertung der Daten von Patienten

aus dem Dupilumab-Arm mit Rescue-Therapie als Non-Responder zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschiede zugunsten der Therapie mit Dupilumab (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,97 [1,61; 2,41]; p-Wert: <0,0001 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,35 [1,10; 1,65]; p-Wert: 0,0042).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,93 [1,42; 2,63]; p-Wert: <0,0001), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse durch die hochkonservative Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,57 [1,56; 4,22]; p-Wert: 0,0002). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,26 [0,75; 2,12]; p-Wert: 0,3789).

Tabelle 4-38: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	73 (68,9)	315	73 (23,2)	45,7 [35,72; 55,66], <0,0001
52 Wochen	89	58 (65,2)	264	57 (21,6)	43,6 [32,50; 54,65], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	67 (62,6)	108	32 (29,6)	33,0 [20,41; 45,57], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	16 (69,6)	61	11 (18,0)	51,5 [28,39; 70,65], <0,0001
52 Wochen	21	11 (52,4)	59	11 (18,6)	33,7 [8,79; 56,90], 0,0048
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen für den EASI 75 sind Tabelle 4-38 zu entnehmen.

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.

Meta-Analysen werden im Folgenden ausschließlich für die "All Observed Values Analysen" der CHRONOS- und CAFE-Studie präsentiert. Diese Analysen sind, wie bereits dargelegt, als relevant für die Nutzenbewertung angesehen. Ergebnisse der für die Zulassung primären Analyse, in der die adäquate Umsetzung der ZVT nicht gegeben ist, sowie der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse werden nicht dargestellt.

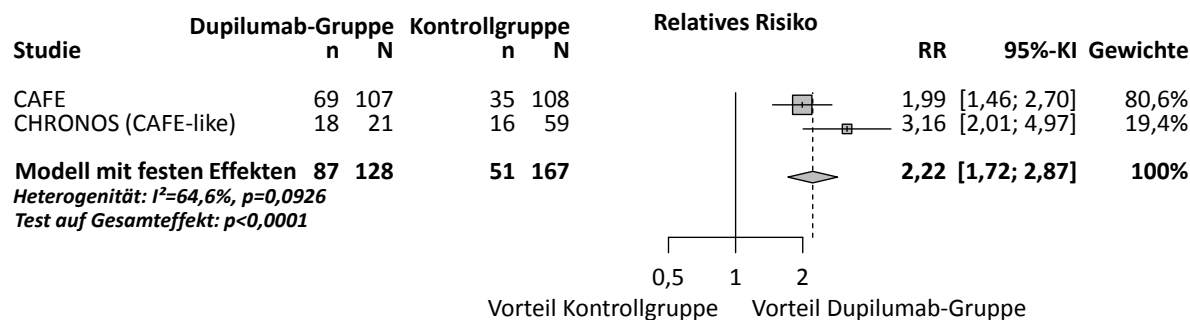
EASI 75 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

Abbildung 2: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt EASI 75 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität ($I^2=64,6\%$, $p=0,0926$) (Abbildung 2). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,22 [1,72; 2,87]; p-Wert: <0,0001).

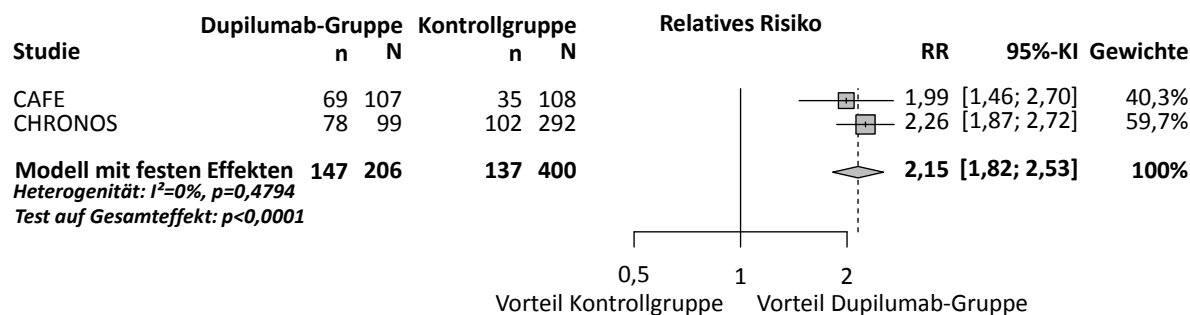
EASI 75 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

Abbildung 3: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt EASI 75 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,4794$) (Abbildung 3). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,15 [1,82; 2,53]; p-Wert: <0,0001).

4.3.1.3.1.2.2 EASI 90

Tabelle 4-39: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	44 (44,4)	292	45 (15,4)	4,39 [2,64; 7,30], <0,0001 2,88 [2,04; 4,08], <0,0001 29,0 [18,41; 39,66], <0,0001
52 Wochen	83	49 (59,0)	223	66 (29,6)	3,43 [2,03; 5,79], <0,0001 1,99 [1,52; 2,61], <0,0001 29,4 [17,28; 41,60], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	49 (45,8)	108	15 (13,9)	5,24 [2,69; 10,18], <0,0001 3,30 [1,97; 5,51], <0,0001 31,9 [20,43; 43,38], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	11 (52,4)	59	5 (8,5)	11,88 [3,39; 41,64], 0,0001 6,18 [2,43; 15,70], 0,0001 43,9 [21,4;66,4], 0,0001
52 Wochen	19	10 (52,6)	53	14 (26,4)	3,10 [1,04; 9,19], 0,0418 1,99 [1,07; 3,70], 0,0292 26,2 [0,8;51,6], 0,2420
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 44,4% der Patienten den EASI 90, in der Kontrollgruppe 15,4%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,88 [2,04; 4,08]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,99 [1,52; 2,61]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 59,0% der Patienten im Dupilumab-Arm und 29,6% der Patienten im Kontrollarm den EASI 90.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 erreichten 45,8% der Dupilumab-behandelten Patienten und 13,9% der Placebo-behandelten Patienten den EASI 90. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,30 [1,97; 5,51]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 52,4% der Patienten und in der Kontrollgruppe 8,5% der Patienten den EASI 90. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 6,18 [2,43; 15,70]; p-Wert: 0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,99 [1,07; 3,70]; p-Wert: 0,0292). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 52,6% der Patienten den EASI 90, im Kontrollarm 26,4% der Patienten.

Tabelle 4-40: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	42 (39,6)	292	45 (15,4)	3,60 [2,18; 5,95], <0,0001 2,57 [1,80; 3,67], <0,0001 24,21 [14,02; 34,40], <0,0001
52 Wochen	89	45 (50,6)	223	66 (29,6)	2,43 [1,47; 4,03], 0,0006 1,71 [1,28; 2,28], 0,0003 20,97 [8,97; 32,96], 0,0006
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	49 (45,8)	108	15 (13,9)	5,24 [2,69; 10,18], <0,0001 3,30 [1,97; 5,51], <0,0001 31,91 [20,43; 43,38], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	10 (43,5)	59	5 (8,5)	8,31 [2,42; 28,49], 0,0008 5,13 [1,97; 13,39], 0,0008 35,00 [13,53; 56,47], 0,0014
52 Wochen	21	9 (42,9)	53	14 (26,4)	2,09 [0,73; 6,02], 0,1724 1,62 [0,83; 3,16], 0,1554 16,44 [-7,82; 40,71], 0,1842
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu beiden Zeitpunkten bestätigen die Ergebnisse der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse (All Observed Values Analyse) mit statistisch signifikanten

Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 2,57 [1,80; 3,67]; p-Wert: <0,0001 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,71 [1,28; 2,28]; p-Wert: 0,0003).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,30 [1,97; 5,51]; p-Wert: <0,0001), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 5,13 [1,97; 13,39]; p-Wert: 0,0008), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt. Zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,62 [0,83; 3,16]; p-Wert: 0,1554).

Tabelle 4-41: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	42 (39,6)	315	35 (11,1)	28,5 [18,57; 38,45], <0,0001
52 Wochen	89	45 (50,6)	264	41 (15,5)	35,0 [23,76; 46,30], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	49 (45,8)	108	13 (12,0)	33,8 [22,50; 45,02], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	10 (43,5)	61	3 (4,9)	38,6 [17,6; 59,5], <0,0001
52 Wochen	21	9 (42,9)	59	6 (10,2)	32,7 [10,2; 55,2], 0,0046

1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung
2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet
BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz

Die Ergebnisse der primären Analysen zum EASI 90 sind Tabelle 4-41 zu entnehmen.

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.

EASI 90 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

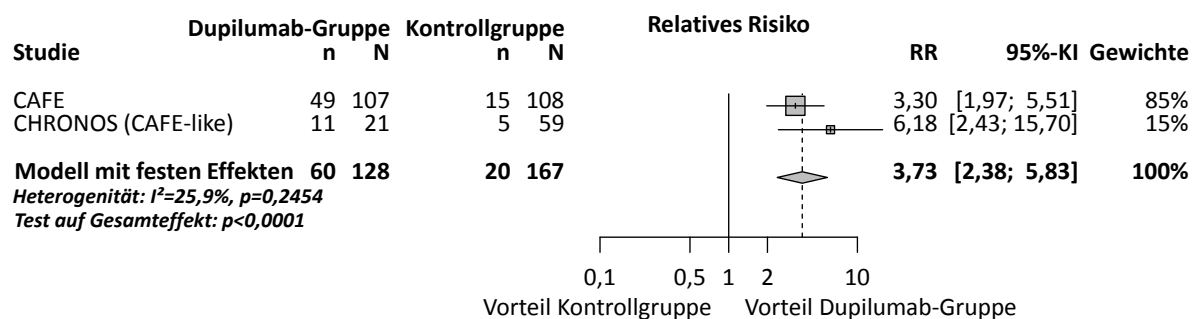


Abbildung 4: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt EASI 90 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=25,9\%$, $p=0,2454$) (Abbildung 4). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,73 [2,38; 5,83]; p-Wert: <0,0001).

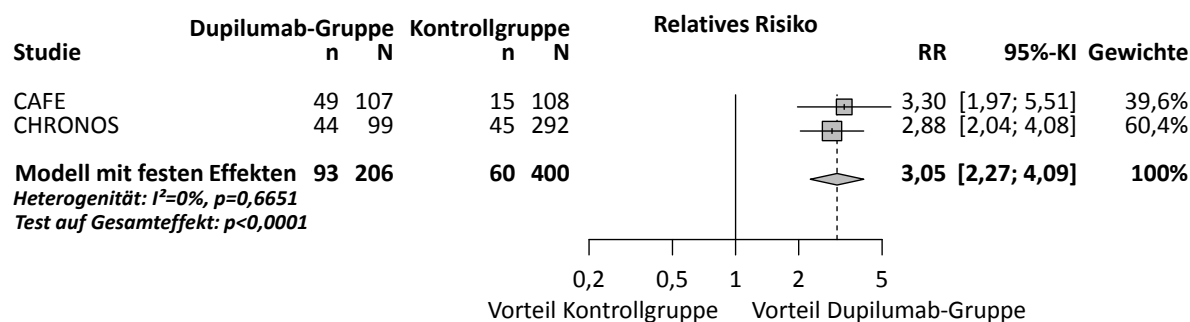
EASI 90 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

Abbildung 5: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt EASI 90 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6651$) (Abbildung 5). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,05 [2,27; 4,09]; p-Wert: $<0,0001$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da beide Operationalisierungen des EASI eindeutig definiert sind und die Daten mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben wurden, auf den auch die deutsche Leitlinie Neurodermitis Bezug nimmt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Juckreiz – Peak Pruritus NRS – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Juckreiz – Peak Pruritus NRS

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>Die Peak Pruritus NRS ist eine Skala von 0 (kein Jucken) bis 10 (schlimmstes vorstellbares Jucken). Die Patienten dokumentieren die maximale Stärke des Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden. Falls der Juckreiz mittels der Peak Pruritus NRS an einem Tag mehrfach von den Patienten bewertet wurde, wird der Durchschnitt über alle an einem Tag berichteten Werte gebildet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 (tägliche Beurteilung der Juckreiz-Symptomatik durch den Patienten und Bildung des Mittelwertes aller berichteten täglichen Werte innerhalb einer Woche) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 52 (wöchentliche Beurteilung durch den Patienten) • Änderung der Peak Pruritus NRS nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 16 (tägliche Beurteilung der Juckreiz-Symptomatik durch den Patienten und Bildung des Mittelwertes aller berichteten täglichen Werte innerhalb einer Woche) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 52 (wöchentliche Beurteilung NRS durch den Patienten) • Änderung der Peak Pruritus NRS nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 (tägliche Beurteilung der Juckreiz-Symptomatik durch den Patienten und Bildung des Mittelwertes aller berichteten täglichen Werte innerhalb einer Woche) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 16 (tägliche Beurteilung der Juckreiz-Symptomatik durch den Patienten und Bildung des Mittelwertes aller berichteten täglichen Werte innerhalb einer Woche) • Änderung der Peak Pruritus NRS nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn
NRS: Numerical 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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz – Peak Pruritus NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; NRS: Numerical Rating Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Das Verzerrungspotential der randomisierten und doppelblinden Studie CHRONOS ist niedrig. Die Analyse der Änderung des Juckreizes erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CAFE ist niedrig. Die Analyse der Änderung des Juckreizes erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Juckreiz - Peak Pruritus NRS - für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.1 Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4

Tabelle 4-44: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	96	64 (66,7)	278	88 (31,7)	4,32 [2,64; 7,08], <0,0001 2,11 [1,68; 2,63], <0,0001 35,0 [24,11; 45,91], <0,0001
52 Wochen	65	47 (72,3)	163	62 (38,0)	4,25 [2,27; 7,98], <0,0001 1,90 [1,48; 2,43], <0,0001 34,3 [21,08; 47,46], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	93	46 (49,5)	91	17 (18,7)	4,26 [2,19; 8,29], <0,0001 2,65 [1,65; 4,26], <0,0001 30,8 [17,84; 43,72], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	13 (61,9)	57	15 (26,3)	4,55 [1,58; 13,13], 0,0051 2,35 [1,36; 4,07], 0,0023 35,6 [11,9; 59,3], 0,0104
52 Wochen	14	10 (71,4)	42	19 (45,2)	3,03 [0,82; 11,21], 0,0973 1,58 [0,99; 2,53], 0,0566 26,2 [-1,9; 54,2], 0,2097
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit NRS ≥ 4 zu Baseline; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 66,7% der Patienten eine Abnahme des Juckreizes gemessen anhand der NRS um mindestens 4 Scorepunkte, in der ZVT-Gruppe 31,7%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,11 [1,68; 2,63]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,90 [1,48; 2,43]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 72,3% der Patienten im Dupilumab-Arm und 38,0% der Patienten im Kontrollarm eine Abnahme der NRS ≥ 4 .

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 erreichten 49,5% der Dupilumab-behandelten Patienten und 18,7% der Placebo-behandelten Patienten eine Abnahme der NRS ≥ 4 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,65 [1,65; 4,26]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 61,9% der Patienten und in der ZVT-Gruppe 26,3% der Patienten eine Abnahme der NRS ≥ 4 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,35 [1,36; 4,07]; p-Wert: 0,0023). Zu Woche 52 erreichten im Dupilumab-Arm 71,4% der Patienten eine Abnahme der NRS ≥ 4 , im Kontrollarm 45,2% der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,58 [0,99; 2,53]; p-Wert: 0,0566).

Tabelle 4-45: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	102	60 (58,8)	278	88 (31,6)	3,08 [1,93; 4,93], <0,0001 1,86 [1,47; 2,36], <0,0001 27,17 [16,16; 38,17], <0,0001
52 Wochen	86	44 (51,2)	163	62 (38,0)	1,71 [1,01; 2,89], 0,0472 1,35 [1,01; 1,79], 0,0412 13,13 [0,20; 26,05], 0,0466
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	94	43 (45,7)	91	17 (18,7)	3,67 [1,89; 7,14], 0,0001 2,45 [1,51; 3,96], 0,0003 27,06 [14,20; 39,93], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	12 (52,2)	57	15 (26,3)	3,05 [1,11; 8,37], 0,0300 1,98 [1,10; 3,56], 0,0218 25,86 [2,46; 49,26], 0,0303
52 Wochen	21	9 (42,9)	42	19 (45,2)	0,91 [0,32; 2,61], 0,8577 0,95 [0,52; 1,72], 0,8588 -2,38 [-28,35; 23,59], 0,8574
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit NRS ≥ 4 zu Baseline; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu beiden Zeitpunkten bestätigte die hochkonservative Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse (All Observed Values Analyse) mit statistisch signifikanten Behandlungs-

unterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,86 [1,47; 2,36]; p-Wert: <0,0001 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,35 [1,01; 1,79]; p-Wert: 0,0412).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,45 [1,51; 3,96]; p-Wert: 0,0003), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,98 [1,10; 3,56]; p-Wert: 0,0218). Zu Woche 52 ist bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse kein Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 0,95 [0,52; 1,72]; p-Wert: 0,8588).

Tabelle 4-46: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	102	60 (55,8)	299	59 (19,7)	39,1 [28,53; 49,65], <0,0001
52 Wochen	86	44 (51,2)	249	32 (12,9)	38,3 [26,96; 49,66], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	94	43 (45,7)	91	13 (14,3)	31,5 [19,08; 43,83], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	12 (52,2)	59	9 (15,3)	36,9 [13,12; 58,43], 0,0014
52 Wochen	21	9 (42,9)	57	7 (12,3)	30,6 [5,54; 53,59], 0,0087

1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung
2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet
BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit NRS ≥ 4 zu Baseline; NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz

Die Ergebnisse der primären Analysen der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4 sind Tabelle 4-46 zu entnehmen.

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.

Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

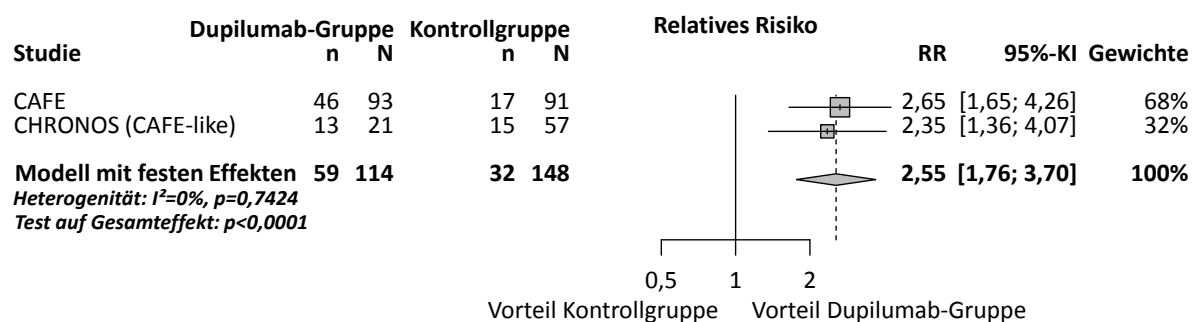


Abbildung 6: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Anteil der Patienten mit Verbesserung der NRS ≥ 4 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7424$) (Abbildung 6). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,55 [1,76; 3,70]; p-Wert: $<0,0001$).

Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

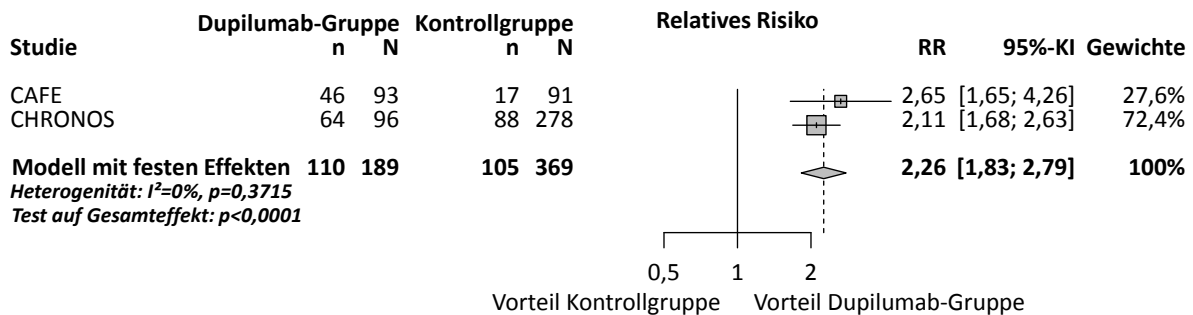


Abbildung 7: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Anteil der Patienten mit Verbesserung der NRS ≥ 4 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,3715$) (Abbildung 7). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,26 [1,83; 2,79]; p-Wert: $<0,0001$).

4.3.1.3.1.3.2 Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3

Tabelle 4-47: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD \pm Rescue		Placebo BKGRD \pm Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	74 (74,7)	285	125 (43,9)	3,79 [2,27; 6,31], <0,0001 1,70 [1,43; 2,03], <0,0001 30,9 [20,57; 41,20], <0,0001
52 Wochen	67	54 (80,6)	168	82 (48,8)	4,36 [2,21; 8,57], <0,0001 1,65 [1,36; 2,01], <0,0001 31,8 [19,67; 43,90], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	98	60 (61,2)	98	26 (26,5)	4,37 [2,39; 8,01], <0,0001 2,31 [1,60; 3,32], <0,0001 34,7 [21,68; 47,71], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	16 (76,2)	58	23 (39,7)	4,87 [1,57; 15,13], 0,0062 1,92 [1,29; 2,86], 0,0013 36,5 [14,4; 58,7], 0,0087
52 Wochen	14	11 (78,6)	43	20 (46,5)	4,22 [1,03; 17,28], 0,0455 1,69 [1,11; 2,57], 0,0147 32,1 [5,9; 58,2], 0,0735
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit NRS ≥ 3 zu Baseline; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 74,7% der Patienten eine Abnahme der NRS ≥ 3 , in der ZVT-Gruppe 43,9%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,70 [1,43; 2,03]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,65 [1,36; 2,01]; p-Wert: $<0,0001$). Hier erreichten 80,6% der Patienten im Dupilumab-Arm und 48,8% der Patienten im Kontrollarm eine Abnahme der NRS ≥ 3 .

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 erreichten 61,2% der Dupilumab-behandelten Patienten und 26,5% der Placebo-behandelten Patienten eine Abnahme der NRS ≥ 3 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,31 [1,60; 3,32]; p-Wert: $<0,0001$).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 76,2% der Patienten und in der ZVT-Gruppe 39,7% der Patienten eine Abnahme der NRS ≥ 3 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,92 [1,29; 2,86]; p-Wert: 0,0013). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,69 [1,11; 2,57]; p-Wert: 0,0147). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 78,6% der Patienten eine Abnahme der NRS ≥ 3 , im Kontrollarm 46,5% der Patienten.

Tabelle 4-48: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	105	69 (65,7)	285	125 (43,9)	2,45 [1,54; 3,91], 0,0002 1,50 [1,24; 1,81], <0,0001 21,85 [11,10; 32,61], <0,0001
52 Wochen	88	49 (55,7)	168	82 (48,8)	1,32 [0,78; 2,21], 0,2966 1,14 [0,90; 1,45], 0,2867 6,87 [-5,97; 19,71], 0,2942
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	99	56 (56,6)	98	26 (26,5)	3,61 [1,98; 6,57], <0,0001 2,13 [1,47; 3,09], <0,0001 30,04 [16,93; 43,14], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	14 (60,9)	58	23 (39,7)	2,37 [0,88; 6,36], 0,0877 1,53 [0,97; 2,42], 0,0656 21,21 [-2,37; 44,80], 0,0779
52 Wochen	21	9 (42,9)	43	20 (46,5)	0,86 [0,30; 2,47], 0,7828 0,92 [0,51; 1,66], 0,7853 -3,65 [-29,54; 22,23], 0,7820
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit NRS ≥ 3 zu Baseline; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab

(RR [95%-KI]: 1,50 [1,24; 1,81]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,14 [0,90; 1,45]; p-Wert: 0,2867).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,13 [1,47; 3,09]; p-Wert: <0,0001), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Zu beiden Zeitpunkten sind bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse keine Behandlungsunterschiede zu beobachten (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,53 [0,97; 2,42]; p-Wert: 0,0656 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 0,92 [0,51; 1,66]; p-Wert: 0,7853).

Tabelle 4-49: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD \pm Rescue		Placebo BKGRD \pm Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	105	69 (65,7)	306	85 (27,8)	37,9 [27,56; 48,31], <0,0001
52 Wochen	88	49 (55,7)	256	40 (15,6)	40,1 [28,76; 51,35], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	99	56 (56,6)	98	19 (19,4)	37,2 [24,66; 49,69], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	14 (60,9)	60	15 (25,0)	35,9 [11,94; 57,24], 0,0040
52 Wochen	21	9 (42,9)	58	8 (13,8)	29,1 [4,06; 52,23], 0,0110
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten mit NRS ≥ 3 zu Baseline; NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3 sind Tabelle 4-49 zu entnehmen.

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.

Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 3 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

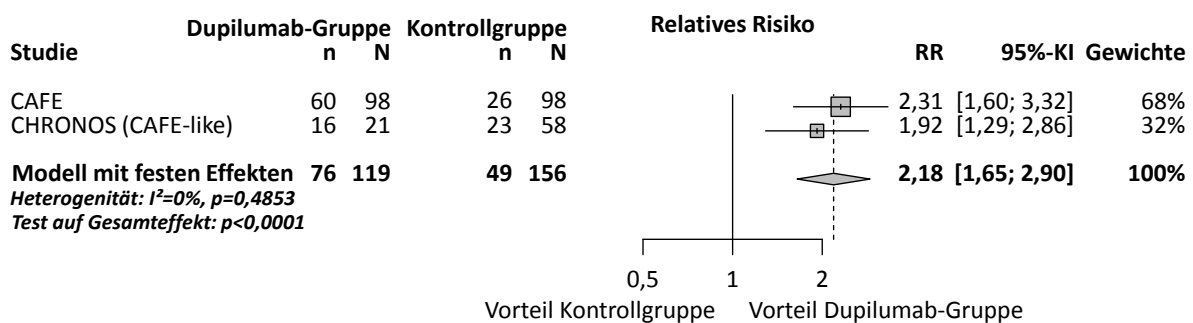


Abbildung 8: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der NRS ≥ 3 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,4853$) (Abbildung 8). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,18 [1,65; 2,90]; p-Wert: $<0,0001$).

Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 3 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

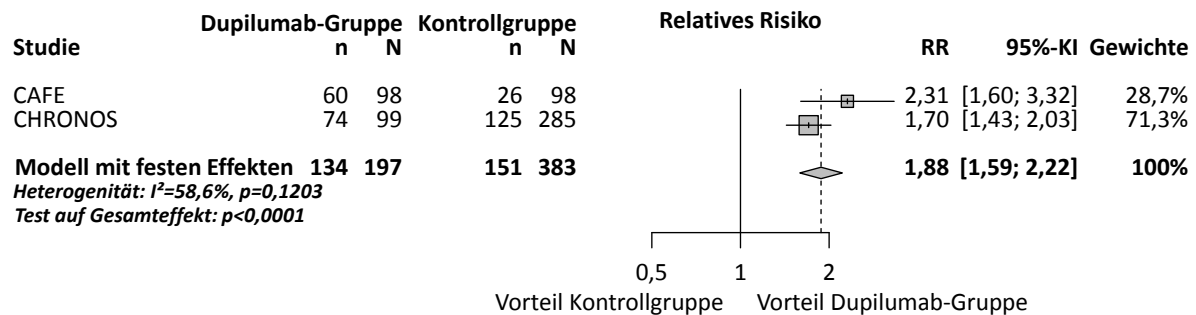


Abbildung 9: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung der NRS ≥ 3 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2=58,6\%$, $p=0,1203$) (Abbildung 9). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,88 [1,59; 2,22]; p -Wert: $<0,0001$).

4.3.1.3.1.3.3 Veränderung der Peak Pruritus NRS

Tabelle 4-50: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Veränderung der Peak Pruritus NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS							
16 Wochen	99	7,40 (1,545)	-4,33 (0,208)	293	7,32 (1,851)	-2,62 (0,123)	-1,71 [-2,173; -1,239], <0,0001 -0,833 [-1,061; -0,605]
52 Wochen	67	7,56 (1,508)	-4,59 (0,293)	172	7,31 (1,870)	-2,88 (0,186)	-1,71 [-2,371; -1,048], <0,0001 -0,733 [-1,016; -0,449]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CAFE							
16 Wochen	106	6,60 (2,104)	-3,52 (0,194)	107	6,41 (2,229)	-1,73 (0,193)	-1,79 [-2,320; -1,259], <0,0001 -0,909 [-1,178; -0,640]
CHRONOS (CAFE- like)							
16 Wochen	21	8,1 (1,40)	-4,1 (0,41)	59	7,6 (1,77)	-2,7 (0,25)	-1,4 [-2,3; -0,4], 0,0044 -0,748 [-1,259; -0,238]
52 Wochen	14	8,0 (1,59)	-4,5 (0,68)	44	7,5 (1,95)	-3,4 (0,38)	-1,1 [-2,6; 0,4], 0,1519 -0,464 [-1,101; 0,174]
1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden)							
2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Hinsichtlich der Veränderung der NRS zeigt sich unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -4,33, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -2,62. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,71 [-2,173; -1,239]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,833 [-1,061; -0,605]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der NRS unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,59, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -2,88. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,71 [-2,371; -1,048]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,733 [-1,016; -0,449]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -3,52, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -1,73. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,79 [-2,320; -1,259]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,909 [-1,178; -0,640]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -4,1 in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -2,7. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,4 [-2,3; -0,4]; p-Wert: 0,0044) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,748 [-1,259; -0,238]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der NRS unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,5, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -3,4. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,1 [-2,6; 0,4]; p-Wert: 0,1519).

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

Tabelle 4-51: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Veränderung der Peak Pruritus NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ⁵ (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung								
CHRONOS								
16 Wochen	106	7,41 (1,658)	92 / 14	-4,17 (0,207)	293	7,32 (1,851)	-2,62 (0,123)	-1,55 [-2,02; -1,08], <0,0001 -0,73 [-0,96; -0,50]
52 Wochen	89	7,51 (1,653)	57 / 32	-4,42 (0,280)	172	7,31 (1,870)	-2,88 (0,186)	-1,54 [-2,20; -0,88], <0,0001 -0,61 [-0,87; -0,35]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“								
CAFE								
16 Wochen	107	6,62 (2,105)	102/5	-3,50 (0,193)	107	6,41 (2,229)	-1,73 (0,193)	-1,77 [-2,30; -1,24], <0,0001 -0,88 [-1,16; -0,60]
CHRONOS (CAFE- like)								
16 Wochen	23	8,18 (1,386)	18 / 5	-3,95 (0,425)	59	7,6 (1,77)	-2,7 (0,25)	-1,25 [-2,22; -0,28], 0,0112 -0,63 [-1,13; -0,14]
52 Wochen	21	8,14 (1,425)	11 / 10	-4,26 (0,613)	44	7,5 (1,95)	-3,4 (0,38)	-0,86 [-2,27; 0,55], 0,2331 -0,32 [-0,85; 0,20]

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ⁵ (SE)	
1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use in der Kontrollgruppe (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Lokal berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Hinsichtlich der Veränderung der NRS zeigt sich unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -4,17, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -2,62. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 unter Verwendung der hochkonservativen Methode statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,55 [-2,02; -1,08]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,73 [-0,96; -0,50]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der NRS unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,42, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -2,88. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,54 [-2,20; -0,88]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,61 [-0,87; -0,35]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -3,50, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -1,73. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,77 [-2,30; -1,24]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,88 [-1,16; -0,60]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -3,95, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -2,7. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Dupilumab (MWD [95%-KI]: -1,25 [-2,22; -0,28]; p-Wert: 0,0112) jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,63 [-1,13; -0,14]).

Zu Woche 52 zeigt sich in der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,26, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -3,4. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,86 [-2,27; 0,55]; p-Wert: 0,2331).

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

Tabelle 4-52: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Veränderung der Peak Pruritus NRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue				Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert
	Auswertungszeit- punkt	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung									
CHRONOS									
16 Wochen	106	7,41 (1,658)	92 / 14	-4,17 (0,207)	315	7,34 (1,841)	190 / 125	-2,36 (0,138)	-1,81 [-2,297; -1,322], <0,0001
52 Wochen	89	7,51 (1,653)	57 / 32	-4,42 (0,280)	264	7,31 (1,891)	75 / 189	-2,59 (0,221)	-1,83 [-2,533; -1,137], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“									
CAFE									
16 Wochen	107	6,62 (2,105)	102/5	-3,50 (0,193)	108	6,40 (2,218)	89/19	-1,66 (0,205)	-1,84 [-2,385; -1,302], <0,0001
CHRONOS (CAFE- like)									
16 Wochen	23	8,18 (1,386)	18 / 5	-3,95 (0,425)	61	7,64 (1,748)	34 / 27	-2,52 (0,275)	-1,43 [-2,438; -0,429], 0,0052
52 Wochen	21	8,14 (1,425)	11 / 10	-4,26 (0,613)	59	7,63 (1,771)	16 / 43	-2,69 (0,416)	-1,57 [-2,991; -0,153], 0,0300
<p>1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

Die Ergebnisse der primären Analysen der Veränderung der Peak Pruritus NRS sind Tabelle 4-52 zu entnehmen.

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.

Veränderung der Peak Pruritus NRS (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

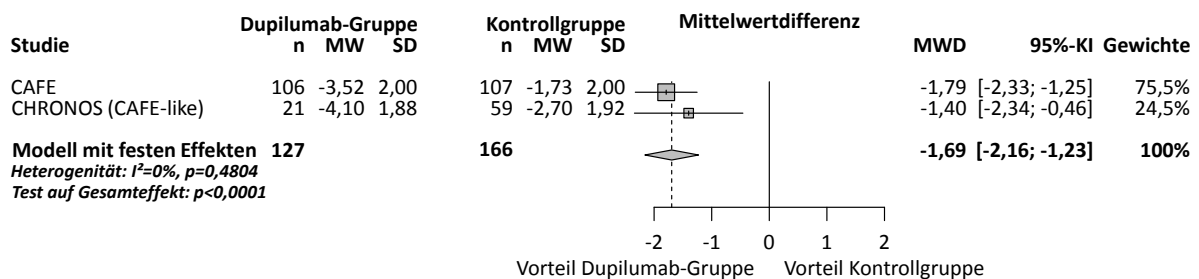


Abbildung 10: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die Veränderung des Juckreizes, gemessen anhand der NRS, zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,4804$) (Abbildung 10). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -1,69 [-2,16; -1,23]; p-Wert: <0,0001).

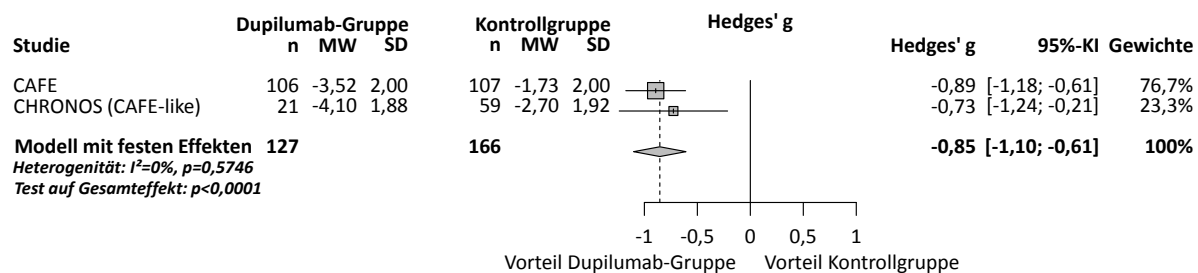


Abbildung 11: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ (Abbildung 11) bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,5746$). Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: -0,85[-1,10; -0,61]).

Veränderung der Peak Pruritus NRS (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

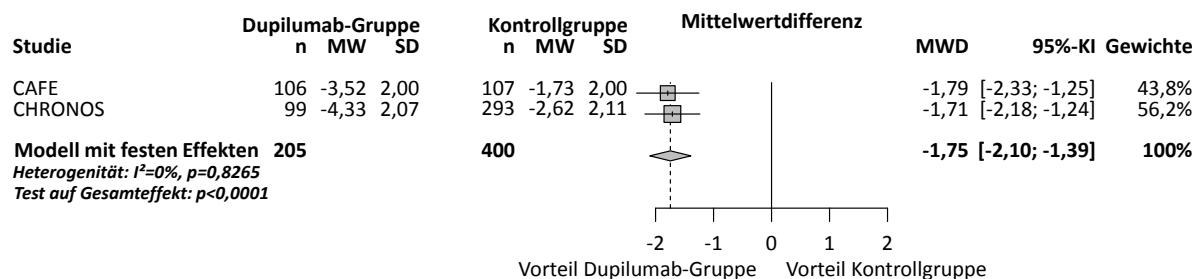


Abbildung 12: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die Veränderung des Juckreizes, gemessen anhand der NRS, zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,8265$) (Abbildung 12). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -1,75 [-2,10; -1,39]; p-Wert: <0,0001).

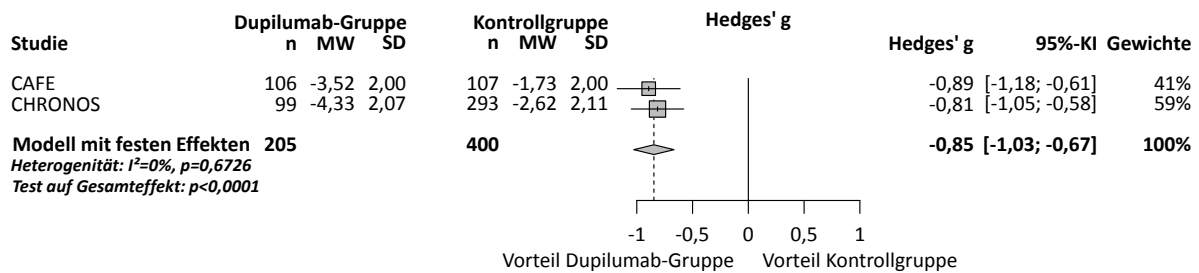


Abbildung 13: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE (Abbildung 13) bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6726$). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: -0,85 [-1,03; -0,67]).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erhebung des Juckreizes erfolgte anhand einer standardisierten Skala, der Peak Pruritus NRS, die von Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals eigens für die Erhebung des Juckreizes entwickelt und validiert wurde. Alle verwendeten Operationalisierungen sind eindeutig definiert. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.4 Morbidität: SCORAD – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von SCORAD

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>Der SCORAD setzt sich zusammen aus dem flächenhaften Ausmaß und der Intensität der Hautveränderungen (Beurteilung des Schweregrads (keine [0], leicht [1], mäßig [2] und stark [3]) zu sechs spezifischen Symptomen (Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation, Trockenheit nicht befallener Haut) sowie den patientenberichteten Parametern Schlaflosigkeit und Juckreiz, welche mittels einer VAS (Skala von 0 [kein(e) Schlaflosigkeit/Juckreiz] bis 10 [schlimmste(r) vorstellbare(r) Schlaflosigkeit/Juckreiz], Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte) vom Patienten beurteilt werden. Ein hoher SCORAD-Wert entspricht einem hohen Schweregrad. Die maximale Punktzahl beträgt 103.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 50 (50% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 50 (50% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 50 (50% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90% Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; 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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Das Verzerrungspotential der randomisierten und doppelblinden Studie CHRONOS ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CAFE ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt SCORAD für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.4.1 SCORAD 50

Tabelle 4-55: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	80 (80,8)	290	108 (37,2)	7,10 [4,08; 12,35], <0,0001 2,17 [1,82; 2,59], <0,0001 43,57 [34,02; 53,11], <0,0001
52 Wochen	83	69 (83,1)	221	106 (48,0)	5,35 [2,84; 10,06], <0,0001 1,73 [1,47; 2,05], <0,0001 35,17 [24,76; 45,57], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	72 (67,3)	108	31 (28,7)	5,11 [2,86; 9,13], <0,0001 2,34 [1,69; 3,25], <0,0001 38,59 [26,26; 50,91], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	19 (90,5)	57	17 (29,8)	22,35 [4,68; 106,76], <0,0001 3,03 [1,99; 4,62], <0,0001 60,65 [43,37; 77,93], <0,0001
52 Wochen	19	17 (89,5)	51	21 (41,2)	12,14 [2,53; 58,23], 0,0018 2,17 [1,51; 3,12], <0,0001 48,30 [28,99; 67,61], 0,0063
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 80,8% der Patienten einen SCORAD 50, in der Kontrollgruppe 37,2%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,17 [1,82; 2,59]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,73 [1,47; 2,05]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 83,1% der Patienten im Dupilumab-Arm und 48,0% der Patienten im Kontrollarm einen SCORAD 50.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 erreichten 67,3% der Dupilumab-behandelten Patienten und 28,7% der Placebo-behandelten Patienten einen SCORAD 50. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,34 [1,69; 3,25]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 90,5% der Patienten und in der Kontrollgruppe 29,8% der Patienten einen SCORAD 50. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,03 [1,99; 4,62]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,17 [1,51; 3,12]; p-Wert: <0,0001). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 89,5% der Patienten einen SCORAD 50, im Kontrollarm 41,2% der Patienten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist hier jedoch die geringe Patientenzahl in der CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) zu beachten. Außerdem sind zu beiden Zeitpunkten die Effekte der CHRONOS Gesamtpopulation gemäß Zulassung und der CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) gleichgerichtet.

Tabelle 4-56: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	75 (70,8)	290	108 (37,2)	4,08 [2,52; 6,60], <0,0001 1,90 [1,57; 2,30], <0,0001 33,51 [23,22; 43,81], <0,0001
52 Wochen	89	64 (71,9)	221	106 (48,0)	2,78 [1,63; 4,73], 0,0002 1,50 [1,24; 1,81], <0,0001 23,95 [12,52; 35,37], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	71 (66,4)	108	31 (28,7)	4,90 [2,75; 8,74], <0,0001 2,31 [1,67; 3,20], <0,0001 37,65 [25,28; 50,02], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	17 (73,9)	57	17 (29,8)	6,67 [2,24; 19,83], 0,0006 2,48 [1,55; 3,95], 0,0001 44,09 [22,57; 65,61], <0,0001
52 Wochen	21	14 (66,7)	51	21 (41,2)	2,86 [0,98; 8,29], 0,0533 1,62 [1,04; 2,53], 0,0343 25,49 [1,22; 49,76], 0,0395
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu beiden Zeitpunkten bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit

Dupilumab (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,90 [1,57; 2,30]; p-Wert: <0,0001 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,50 [1,24; 1,81]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,31 [1,67; 3,20]; p-Wert: <0,0001), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Zu beiden Zeitpunkten bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 2,48 [1,55; 3,95]; p-Wert: <0,0001 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,62 [1,04; 2,53]; p-Wert: <0,0001).

Tabelle 4-57: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	75 (70,8)	315	75 (23,8)	46,9 [37,09; 56,80], <0,0001
52 Wochen	89	64 (71,9)	264	59 (22,3)	49,6 [38,96; 60,17], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	71 (66,4)	108	28 (25,9)	40,4 [28,24; 52,61], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	17 (73,9)	61	12 (19,7)	54,2 [33,7; 74,8], <0,0001
52 Wochen	21	14 (66,7)	59	12 (20,3)	46,3 [23,7; 69,0], 0,0003
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis					

Die Ergebnisse der primären Analysen zum SCORAD 50 sind Tabelle 4-57 zu entnehmen.

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.

SCORAD 50 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

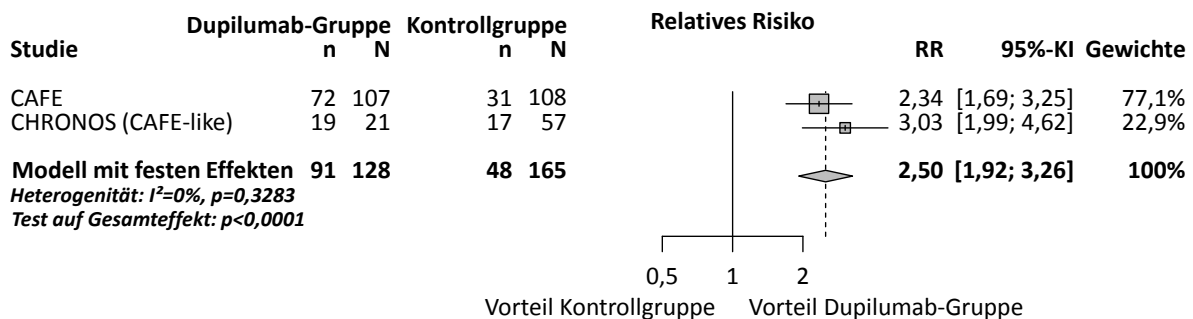


Abbildung 14: Meta-Analyse (nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt SCORAD 50 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,3283$) (Abbildung 14). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,50 [1,92; 3,26]; p-Wert: $<0,0001$).

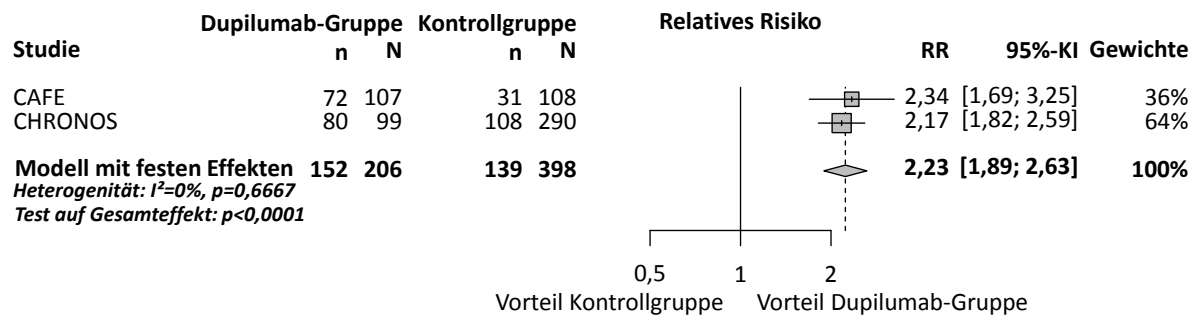
SCORAD 50 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

Abbildung 15: Meta-Analyse (nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 50 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6667$) (Abbildung 15). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,23 [1,89; 2,63]; p-Wert: <0,0001).

4.3.1.3.1.4.2 SCORAD 75

Tabelle 4-58: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	29 (29,3)	290	35 (12,1)	3,02 [1,73; 5,28], 0,0001 2,43 [1,57; 3,75], <0,0001 17,2 [7,51; 26,94], <0,0001
52 Wochen	83	35 (42,2)	221	42 (19,0)	3,11 [1,79; 5,39], <0,0001 2,22 [1,53; 3,22], <0,0001 23,2 [11,35; 34,98], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	29 (27,1)	108	10 (9,3)	3,64 [1,67; 7,93], 0,0011 2,93 [1,50; 5,70], 0,0016 17,8 [7,80; 27,88], 0,0007
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	4 (19,0)	57	3 (5,3)	4,24 [0,86; 20,83], 0,0758 3,62 [0,88; 14,84], 0,0740 13,8 [-4,0; 31,6], 0,2235
52 Wochen	19	5 (26,3)	51	9 (17,6)	1,67 [0,48; 5,81], 0,4229 1,49 [0,57; 3,89], 0,4136 8,7 [-13,7; 31,1], 0,8496
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 29,3% der Patienten einen SCORAD 75, in der Kontrollgruppe 12,1%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,43 [1,57; 3,75]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,22 [1,53; 3,22]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 42,2% der Patienten im Dupilumab-Arm und 19,0% der Patienten im Kontrollarm einen SCORAD 75.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 erreichten 27,1% der Dupilumab-behandelten Patienten und 9,3% der Placebo-behandelten Patienten einen SCORAD 75. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,93 [1,50; 5,70]; p-Wert: 0,0016).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 19,0% der Patienten und in der Kontrollgruppe 5,3% der Patienten einen SCORAD 75. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 3,62 [0,88; 14,84]; p-Wert: 0,0740). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,49 [0,57; 3,89]; p-Wert: 0,4136). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 26,3% der Patienten einen SCORAD 75, im Kontrollarm 17,6% der Patienten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist hier jedoch die geringe Patientenzahl in der CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) zu beachten. Außerdem sind zu beiden Zeitpunkten die Effekte der CHRONOS Gesamtpopulation gemäß Zulassung und der CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) gleichgerichtet.

Tabelle 4-59: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	27 (25,5)	290	35 (12,1)	2,49 [1,42; 4,37], 0,0015 2,49 [1,42; 4,37], 0,0011 13,4 [4,30; 22,51], 0,0039
52 Wochen	89	33 (37,1)	221	42 (19,0)	2,51 [1,46; 4,33], 0,0009 1,95 [1,33; 2,86], 0,0006 18,07 [6,78; 29,36], 0,0017
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	29 (27,1)	108	10 (9,3)	3,64 [1,67; 7,93], 0,0011 2,93 [1,50; 5,70], 0,0016 17,84 [7,80; 27,88], 0,0005
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	4 (17,4)	57	3 (5,3)	3,79 [0,78; 18,50], 0,0996 3,30 [0,80; 13,62], 0,0982 12,13 [-4,41; 28,67], 0,1507
52 Wochen	21	5 (23,8)	51	9 (17,6)	1,46 [0,42; 5,02], 0,5495 1,35 [0,51; 3,55], 0,5442 6,16 [-14,84; 27,17], 0,5653
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu beiden Zeitpunkten bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit

Dupilumab (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 2,49 [1,42; 4,37]; p-Wert: 0,0011 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,95 [1,33; 2,86]; p-Wert: 0,0006).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,93 [1,50; 5,70]; p-Wert: 0,0016), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Zu beiden Zeitpunkten besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 3,30 [0,80; 13,62]; p-Wert: 0,0982 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,35 [0,51; 3,55]; p Wert: 0,5442).

Tabelle 4-60: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	27 (25,5)	315	27 (8,6)	16,9 [8,05; 25,75], <0,0001
52 Wochen	89	33 (37,1)	264	28 (10,6)	26,5 [15,77; 37,17] <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	29 (27,1)	108	8 (7,4)	19,7 [9,93; 29,46], 0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	4 (17,4)	61	2 (3,3)	14,1 [-2,0; 30,2], 0,0815
52 Wochen	21	5 (23,8)	59	4 (6,8)	17,0 [-2,3; 36,3]; 0,0563
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis					

Die Ergebnisse der primären Analysen zum SCORAD 75 sind Tabelle 4-60 zu entnehmen.

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.

SCORAD 75 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

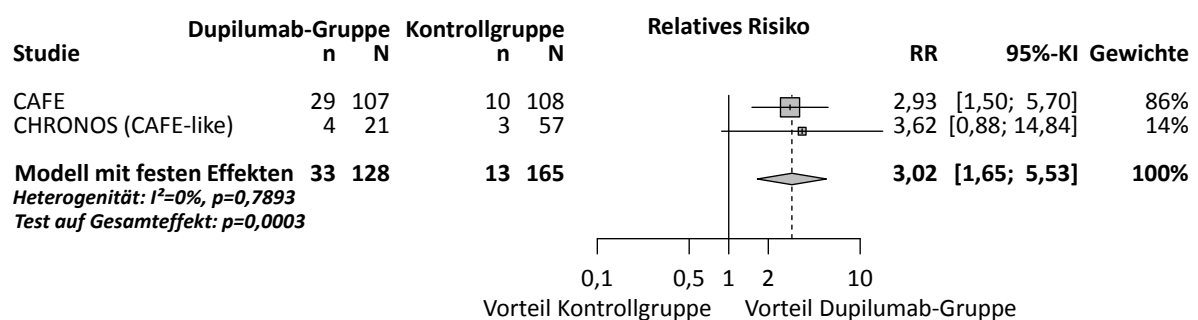


Abbildung 16: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt SCORAD 75 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7893$) (Abbildung 16). Die CAFE-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab, die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) zeigt bei gleichem Trend kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,02 [1,65; 5,53]; p-Wert: 0,0003).

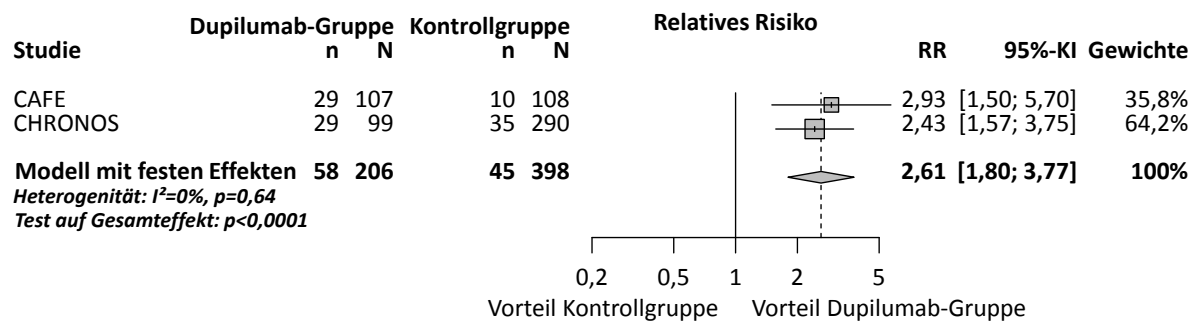
SCORAD 75 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

Abbildung 17: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 75 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6400$) (Abbildung 17). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,61 [1,80; 3,77]; p-Wert: <0,0001).

4.3.1.3.1.4.3 SCORAD 90

Tabelle 4-61: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	11 (11,1)	290	4 (1,4)	8,94 [2,78; 28,77], 0,0002 8,06 [2,62; 24,72], 0,0003 9,7 [3,40; 16,07], <0,0001
52 Wochen	83	11 (13,3)	221	17 (7,7)	1,83 [0,82; 4,10], 0,1398 1,72 [0,84; 3,52], 0,1360 5,6 [-2,54; 13,66], 0,0913
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	10 (9,3)	108	3 (2,8)	3,61 [0,96; 13,50], 0,0566 3,36 [0,95; 11,89], 0,0596 6,6 [0,24; 12,89], 0,0430
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	0 (0,0)	57	1 (1,8)	0,88 [0,03; 22,34], 0,9361 0,88 [0,04; 20,77], 0,9362 -1,8 [-5,2; 1,7], 0,4142
52 Wochen	19	2 (10,5)	51	5 (9,8)	1,08 [0,19; 6,12], 0,9286 1,07 [0,23; 5,07], 0,9285 0,7 [-15,3; 16,8], 0,6378
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 11,1% der Patienten einen SCORAD 90, in der Kontrollgruppe 1,4%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 8,06 [2,62; 24,72]; p-Wert: 0,0003). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,72 [0,84; 3,52]; p-Wert: 0,1360). Hier erreichten 13,3% der Patienten im Dupilumab-Arm und 7,7% der Patienten im Kontrollarm einen SCORAD 90.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 erreichten 9,3% der Dupilumab-behandelten Patienten und 2,8% der Placebo-behandelten Patienten einen SCORAD 90. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 3,36 [0,95; 11,89]; p-Wert: 0,0596).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 0,0% der Patienten, in der Kontrollgruppe 1,8% der Patienten einen SCORAD 90. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,88 [0,04; 20,77]; p-Wert: 0,9362). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,07 [0,23; 5,07]; p-Wert: 0,9285). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 10,5% der Patienten einen SCORAD 90, im Kontrollarm 9,8% der Patienten.

Tabelle 4-62: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	11 (10,4)	290	4 (1,4)	8,28 [2,58; 26,61], 0,0004 7,52 [2,45; 23,12], 0,0004 9,0 [3,04; 14,96], 0,0031
52 Wochen	89	11 (12,4)	221	17 (7,7)	1,69 [0,76; 3,77], 0,1986 1,61 [0,78; 3,29], 0,1951 4,67 [-3,02; 12,35], 0,2341
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	10 (9,3)	108	3 (2,8)	3,61 [0,96; 13,50], 0,0566 3,36 [0,95; 11,89], 0,0596 6,57 [0,24; 12,89], 0,0419
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	0 (0,0)	57	1 (1,8)	0,80 [0,03; 20,39], 0,8934 0,81 [0,03; 19,08], 0,8935 -1,75 [-8,78; 5,27], 0,6245
52 Wochen	21	2 (9,5)	51	5 (9,8)	0,97 [0,17; 5,43], 0,9709 0,97 [0,20; 4,62], 0,9709 -0,28 [-15,25; 14,69], 0,9708
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab

(RR [95%-KI]: 7,52 [2,45; 23,12]; p-Wert: 0,0004). Zu Woche 52 ist wie bei der All Observed Values Analyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,61 [0,78; 3,29]; p-Wert: 0,1951).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 3,36 [0,95; 11,89]; p-Wert: 0,0596).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,81 [0,03; 19,08]; p-Wert: 0,8935). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 0,97 [0,20; 4,62]; p-Wert: 0,9709).

Tabelle 4-63: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	11 (10,4)	315	4 (1,3)	9,1 [3,17; 15,04], <0,0001
52 Wochen	89	11 (12,4)	264	13 (4,9)	7,4 [0,12; 14,75], 0,0179
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	10 (9,3)	108	3 (2,8)	6,6 [0,24; 12,89], 0,0430
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	0 (0,0)	61	1 (1,6)	-1,6 [-4,8; 1,5], 0,4497
52 Wochen	21	2 (9,5)	59	2 (3,4)	6,1 [-7,2; 19,5], 0,2474
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis					

Die Ergebnisse der primären Analysen zum SCORAD 90 sind Tabelle 4-63 zu entnehmen.

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.

SCORAD 90 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

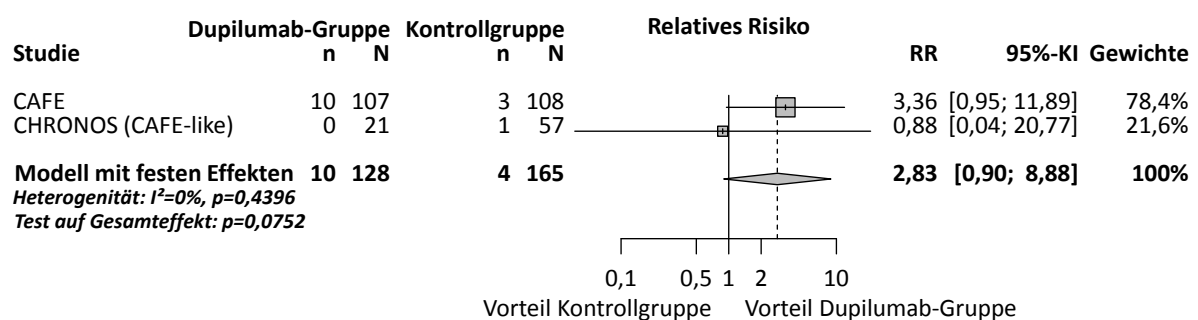


Abbildung 18: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für SCORAD 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt SCORAD 90 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,4396$) (Abbildung 18). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 2,83 [0,90; 8,88]; p-Wert: 0,0752).

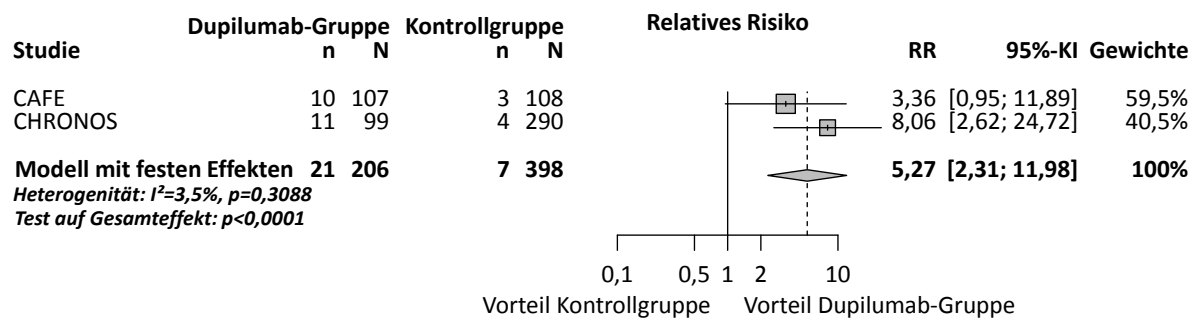
SCORAD 90 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

Abbildung 19: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt SCORAD zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=3,5\%$, $p=0,3088$) (Abbildung 19). Die CHRONOS-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab, die CAFE-Studie zeigt bei gleichem Trend kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 5,27 [2,31; 11,98]; p-Wert: $<0,0001$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da beide Operationalisierungen des SCORAD eindeutig definiert sind und die Daten mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben wurden, auf den auch die deutsche Leitlinie Neurodermitis Bezug nimmt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.5 Morbidität: POEM – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von POEM

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>Der POEM ist ein patientenberichteter, validierter Fragebogen, der die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorhergehenden Woche (0: kein Tag, 1-2 Tage, 3-4 Tage, 5-6 Tage, jeder Tag) erfasst und verrechnet. Die maximale Punktzahl beträgt 28; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des POEM ≥ 4 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des POEM ≥ 4 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des POEM ≥ 3 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des POEM ≥ 3 zu Woche 52 • Änderung des POEM nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des POEM nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 4 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 3 zu Woche 16 • Änderung des POEM nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn
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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CHRONOS ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CAFE ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt POEM für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.5.1 Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4

Tabelle 4-66: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	89 (89,9)	291	176 (60,5)	5,82 [2,90; 11,65], <0,0001 1,49 [1,33; 1,67], <0,0001 29,4 [21,25; 37,59], <0,0001
52 Wochen	83	78 (94,0)	221	141 (63,8)	8,85 [3,44; 22,77], <0,0001 1,47 [1,32; 1,65], <0,0001 30,2 [22,03; 38,32], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	92 (86,0)	107	54 (50,5)	6,02 [3,10; 11,70], <0,0001 1,70 [1,39; 2,09], <0,0001 35,5 [23,98; 47,05], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	20 (95,2)	59	32 (54,2)	16,88 [2,12; 134,09], 0,0075 1,76 [1,36; 2,26], <0,0001 41,0 [25,4; 56,6], 0,0027
52 Wochen	19	18 (94,7)	52	31 (59,6)	12,19 [1,51; 98,43], 0,0189 1,59 [1,24; 2,04], 0,0002 35,1 [18,4; 51,8], 0,0053
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 89,9% der Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 4 , in der Kontrollgruppe 60,5%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,49 [1,33; 1,67]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,47 [1,32; 1,65]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 94,0% der Patienten im Dupilumab-Arm und 63,8% der Patienten im Kontrollarm eine Abnahme des POEM ≥ 4 .

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 erreichten 86,0% der Dupilumab-behandelten Patienten und 50,5% der Placebo-behandelten Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 4 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,70 [1,39; 2,09]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 95,2% der Patienten und in der Kontrollgruppe 54,2% der Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 4 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,26]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,59 [1,24; 2,04]; p-Wert: 0,0002). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 94,7% der Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 4 , im Kontrollarm 59,6% der Patienten.

Tabelle 4-67: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	82 (77,4)	291	176 (60,5)	2,23 [1,34; 3,73], 0,0021 1,28 [1,11; 1,47], 0,0005 16,8 [7,13; 26,63], 0,0007
52 Wochen	89	68 (76,4)	221	141 (63,8)	1,84 [1,05; 3,22], 0,0336 1,20 [1,03; 1,39], 0,0203 12,60 [1,74; 23,46], 0,0229
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	89 (83,2)	107	54 (50,5)	4,85 [2,58; 9,14], <0,0001 1,65 [1,34; 2,03], <0,0001 32,71 [20,88; 44,54], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	17 (73,9)	59	32 (54,2)	2,39 [0,83; 6,92], 0,1078 1,36 [0,97; 1,91], 0,0722 19,68 [-2,32; 41,67], 0,0795
52 Wochen	21	15 (71,4)	52	31 (59,6)	1,69 [0,57; 5,07], 0,3465 1,20 [0,84; 1,70], 0,3128 11,81 [-11,66; 35,29], 0,3240
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu beiden Zeitpunkten bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab

(zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,28 [1,11; 1,47]; p-Wert: 0,0005 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,20 [1,03; 1,39]; p-Wert: 0,0203).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,65 [1,34; 2,03]; p-Wert: <0,0001), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Zu beiden Zeitpunkten besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,36 [0,97; 1,91]; p-Wert: 0,0722 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,20 [0,84; 1,70]; p-Wert: 0,3128).

Tabelle 4-68: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	82 (77,4)	315	115 (36,5)	40,9 [31,27; 50,43], <0,0001
52 Wochen	89	68 (76,4)	264	68 (25,8)	50,6 [40,37; 60,93], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	89 (83,2)	108	45 (41,7)	41,5 [29,82; 53,20], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	17 (73,9)	61	17 (27,9)	46,0 [24,9; 67,2], 0,0002
52 Wochen	21	15 (71,4)	59	14 (23,7)	47,7 [25,5; 69,9], 0,0001
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 sind Tabelle 4-68 zu entnehmen.

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.

Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

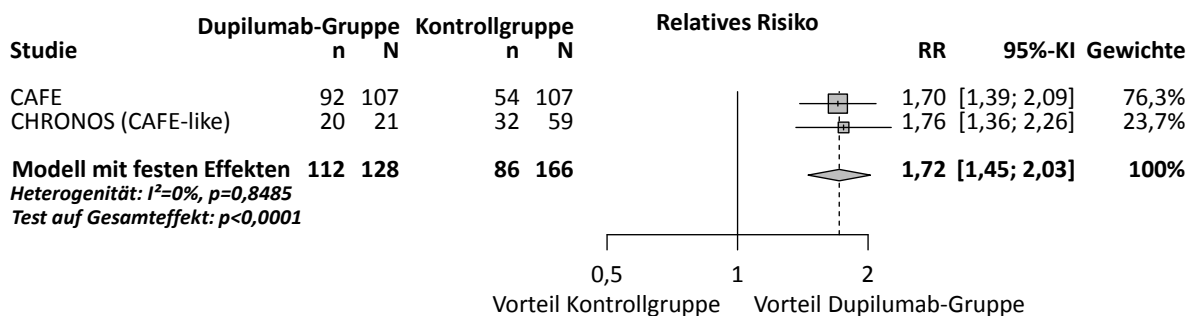


Abbildung 20: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,8485$) (Abbildung 20). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,72 [1,45; 2,03]; p-Wert: $<0,0001$).

Anteil der Patienten mit einer Abnahmes POEM ≥ 4 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

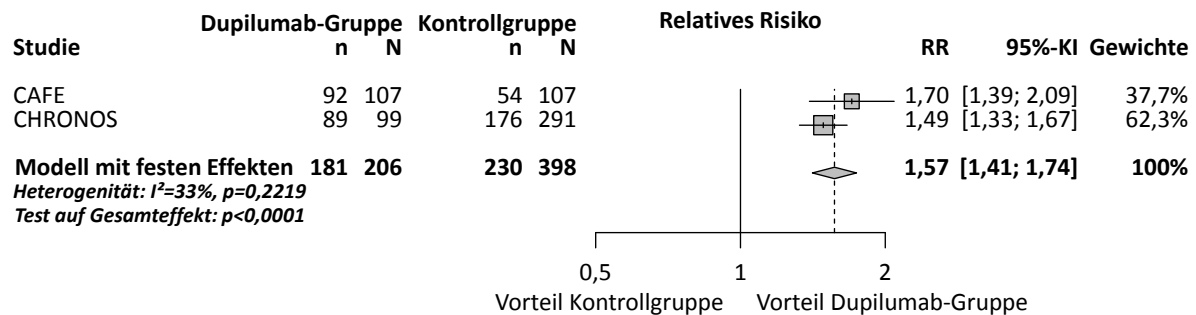


Abbildung 21: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2=33\%$, $p=0,2219$) (Abbildung 21). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,57 [1,41; 1,74]; p-Wert: $<0,0001$).

4.3.1.3.1.5.2 Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3

Tabelle 4-69: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	93 (93,9)	291	195 (67,0)	7,63 [3,23; 18,05], <0,0001 1,40 [1,27; 1,54], <0,0001 26,9 [19,77; 34,09], <0,0001
52 Wochen	83	81 (97,6)	221	156 (70,6)	16,88 [4,03; 70,69], 0,0001 1,38 [1,26; 1,52], <0,0001 27,0 [20,15; 33,86], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	97 (90,7)	107	56 (52,3)	8,83 [4,16; 18,77], <0,0001 1,73 [1,43; 2,10], <0,0001 38,3 [27,36; 49,27], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	20 (95,2)	59	38 (64,4)	11,05 [1,38; 88,28], 0,0234 1,48 [1,20; 1,83], 0,0003 30,8 [15,6; 46,1], 0,0118
52 Wochen	19	19 (100,0)	52	35 (67,3)	19,23 [1,10; 337,35], 0,0431 1,46 [1,19; 1,78], 0,0003 32,7 [19,9; 45,4], 0,0084
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 93,9% der Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 3 , in der Kontrollgruppe 67,0%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,40 [1,27; 1,54]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,38 [1,26; 1,52]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 97,6% der Patienten im Dupilumab-Arm und 70,6% der Patienten im Kontrollarm eine Abnahme des POEM ≥ 3 .

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 erreichten 90,7% der Dupilumab-behandelten Patienten und 52,3% der Placebo-behandelten Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 3 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,73 [1,43; 2,10]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 95,2% der Patienten und in der Kontrollgruppe 64,4% der Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 3 . Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,48 [1,20; 1,83]; p-Wert: 0,0003). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,46 [1,19; 1,78]; p-Wert: 0,0003). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 100% der Patienten eine Abnahme des POEM ≥ 3 , im Kontrollarm 67,3% der Patienten.

Tabelle 4-70: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	86 (81,1)	291	195 (67,0)	2,12 [1,23; 3,65], 0,0069 1,21 [1,07; 1,37], 0,0022 14,12 [4,92; 23,32], 0,0026
52 Wochen	89	69 (77,5)	221	156 (70,6)	1,44 [0,81; 2,56], 0,2167 1,10 [0,95; 1,26], 0,1910 6,94 [-3,61; 17,49], 0,1973
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	93 (86,9)	107	56 (52,3)	6,05 [3,07; 11,92], <0,0001 1,66 [1,37; 2,02], <0,0001 34,58 [23,16; 46,00], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	17 (73,9)	59	38 (64,4)	1,57 [0,54; 4,58], 0,4125 1,15 [0,84; 1,56], 0,3812 9,51 [-12,20; 31,22], 0,3908
52 Wochen	21	15 (71,4)	52	35 (67,3)	1,21 [0,40; 3,68], 0,7317 1,06 [0,76; 1,48], 0,7243 4,12 [-19,03; 27,27], 0,7272
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab

(RR [95%-KI]: 1,21 [1,07; 1,37]; p-Wert: 0,0022). Zu Woche 52 ergibt sich bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,10 [0,95; 1,26]; p-Wert: 0,1910).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,66 [1,37; 2,02]; p-Wert: <0,0001), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich zu Woche 16 bei der Sensitivitätsanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,15 [0,84; 1,56]; p-Wert: 0,3812). Zu Woche 52 ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,06 [0,76; 1,48]; p-Wert: 0,7243).

Tabelle 4-71: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD \pm Rescue		Placebo BKGRD \pm Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	86 (81,1)	315	126 (40,0)	41,1 [31,93; 50,34], <0,0001
52 Wochen	89	69 (77,5)	264	75 (28,4)	49,1 [38,88; 59,36], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	93 (86,9)	108	47 (43,5)	43,4 [32,07; 54,72], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	17 (73,9)	61	21 (34,4)	39,5 [17,9; 61,0], 0,0010
52 Wochen	21	15 (71,4)	59	16 (27,1)	44,3 [21,9; 66,7], 0,0003
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 sind Tabelle 4-71 zu entnehmen.

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.

Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

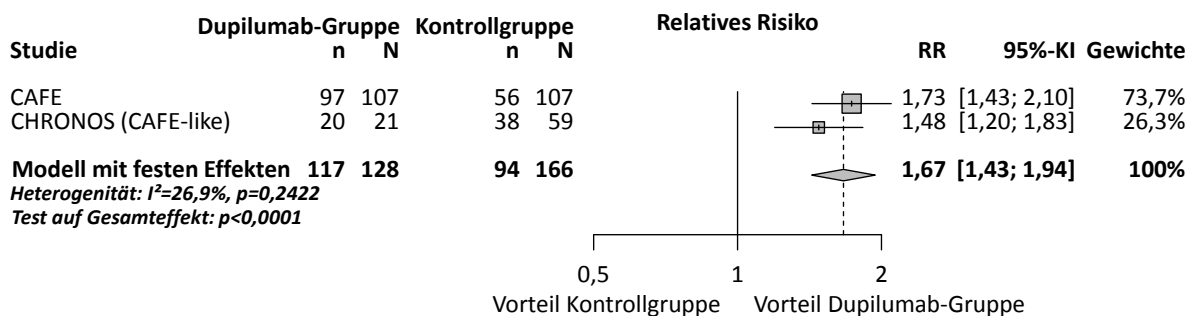


Abbildung 22: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=26,9\%$, $p=0,2422$) (Abbildung 22). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,67 [1,43; 1,94]; p-Wert: $<0,0001$).

Anteil der Patienten mit einer Abnahmes POEM ≥ 3 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

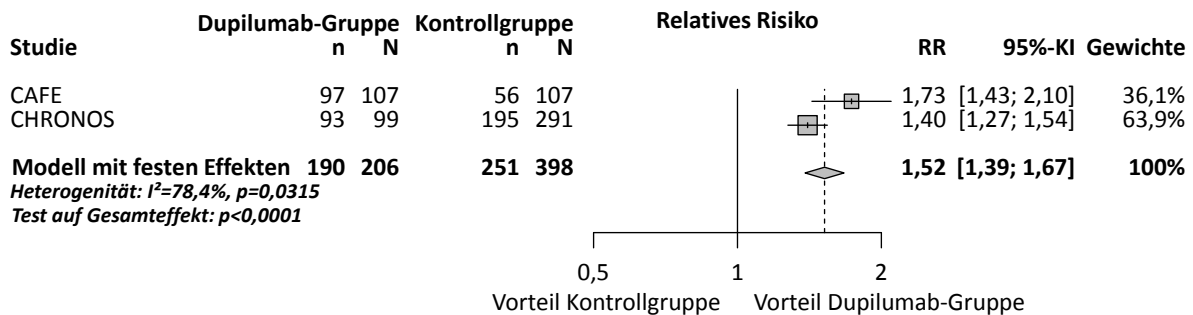


Abbildung 23: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des POEM; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des POEM ≥ 3 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine substantielle Heterogenität ($I^2=78,4\%$, $p=0,0315$) (Abbildung 23). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,52 [1,39; 1,67]; p -Wert: $<0,0001$).

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

4.3.1.3.1.5.3 Veränderung des POEMTabelle 4-72: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS							
16 Wochen	99	20,2 (5,55)	-13,1 (0,62)	291	20,0 (6,06)	-6,3 (0,37)	-6,8 [-8,20; -5,40], <0,0001 -1,11 [-1,34; -0,88]
52 Wochen	83	20,7 (5,42)	-14,4 (0,74)	221	20,1 (6,02)	-7,3 (0,47)	-7,1 [-8,77; -5,42], <0,0001 -1,07 [-1,32; -0,82]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CAFE							
16 Wochen	107	19,3 (6,21)	-11,8 (0,63)	107	19,1 (5,99)	-4,4 (0,63)	-7,4 [-9,13; -5,70], <0,0001 -1,162 [-1,430; -0,894]
CHRONOS (CAFE- like)							
16 Wochen	21	22,1 (4,80)	-12,7 (1,40)	59	21,1 (6,01)	-5,8 (0,84)	-7,0 [-10,2; -3,7], <0,0001 -1,098 [-1,607; -0,588]
52 Wochen	19	22,1 (5,03)	-15,4 (1,62)	52	21,6 (5,63)	-8,1 (0,98)	-7,3 [-11,0; -3,6], 0,0002 -1,067 [-1,611; -0,523]
1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden)							
2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Hinsichtlich der Veränderung des POEM zeigt sich unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -13,1, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -6,3. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -6,8 [-8,20; -5,40]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,11 [-1,34; -0,88]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung des POEM unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -14,4, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -7,3. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,1 [-8,77; -5,42]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,07 [-1,32; -0,82]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -11,8, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,4. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,4 [-9,13; -5,70]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,162 [-1,430; -0,894]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -12,7, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -5,8. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,0 [-10,2; -3,7]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,098 [-1,607; -0,588]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung des POEM unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -15,4, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -8,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,3 [-11,0; -3,6]; p-Wert: <0,0002) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,067 [-1,611; -0,523]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

Tabelle 4-73: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ⁵ (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung								
CHRONOS								
16 Wochen	106	20,3 (5,68)	92 / 14	-12,7 (0,64)	291	20,0 (6,06)	-6,3 (0,37)	-6,40 [-7,85; -4,95], <0,0001 -1,00 [-1,23; -0,77]
52 Wochen	89	20,6 (5,66)	71 / 18	-14,2 (0,78)	221	20,1 (6,02)	-7,3 (0,47)	-6,90 [-8,68; -5,12], <0,0001 -0,97 [-1,23; -0,71]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“								
CAFE								
16 Wochen	107	19,3 (6,21)	103 / 4	-11,9 (0,60)	107	19,1 (5,99)	-4,4 (0,63)	-7,50 [-9,21; -5,79], <0,0001 -1,17 [-1,46; -0,88]
CHRONOS (CAFE- like)								
16 Wochen	23	22,04 (5,050)	18 / 5	-12,25 (1,415)	59	21,1 (6,01)	-5,8 (0,84)	-6,45 [-9,68; -3,22], <0,0001 -0,98 [-1,48; -0,47]
52 Wochen	21	22,00 (5,273)	15 / 6	-15,49 (1,965)	52	21,6 (5,63)	-8,1 (0,98)	-7,39 [-11,69; -3,09], 0,0008 -0,95 [-1,49; -0,42]

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ⁵ (SE)	
1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use in der Kontrollgruppe (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Lokal berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Hinsichtlich der Veränderung des Schweregrads der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten, gemessen anhand des POEM, zeigt sich unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -12,7, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -6,3. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 unter Verwendung der hochkonservativen Methode statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -6,40 [-7,85; -4,95]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,00 [-1,23; -0,77]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung des POEM unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -14,2, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -7,3. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -6,90 [-8,68; -5,12]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,97 [-1,23; -0,71]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -11,9, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,4. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,50 [-9,21; -5,79]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,17 [-1,46; -0,88]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen unter Verwendung der hochkonservativen Analyse in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -12,25, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -5,8. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -6,45 [-9,68; -3,22]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,98 [-1,48; -0,47]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung des POEM unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -15,49, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -8,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,39 [-11,69; -3,09]; p-Wert: 0,0008) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,95 [-1,49; -0,42]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

Tabelle 4-74: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue				Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert
	Auswertungszeit- punkt	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung									
CHRONOS									
16 Wochen	106	20,3 (5,68)	92 / 14	-12,7 (0,64)	315	20,0 (5,98)	187 / 128	-5,3 (0,41)	-7,4 [-8,85; -5,93], <0,0001
52 Wochen	89	20,6 (5,66)	71 / 18	-14,2 (0,78)	264	20,1 (6,03)	99 / 165	-7,0 (0,56)	-7,2 [-9,02; -5,35], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“									
CAFE									
16 Wochen	107	19,3 (6,21)	103 / 4	-11,9 (0,60)	108	19,1 (5,96)	88 / 20	-4,3 (0,62)	-7,6 [-9,29; -5,97], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)									
16 Wochen	23	22,04 (5,050)	18 / 5	-12,25 (1,415)	61	21,11 (5,933)	34 / 27	-4,34 (0,952)	-7,91 [-11,147; -4,672]
52 Wochen	21	22,00 (5,273)	15 / 6	-15,49 (1,965)	59	21,36 (5,857)	21 / 38	-7,15 (1,367)	-8,34 [-13,205; -3,472]
<p>1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

Die Ergebnisse der primären Analysen zur Veränderung des POEM sind Tabelle 4-74 zu entnehmen.

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.

Veränderung des POEM (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

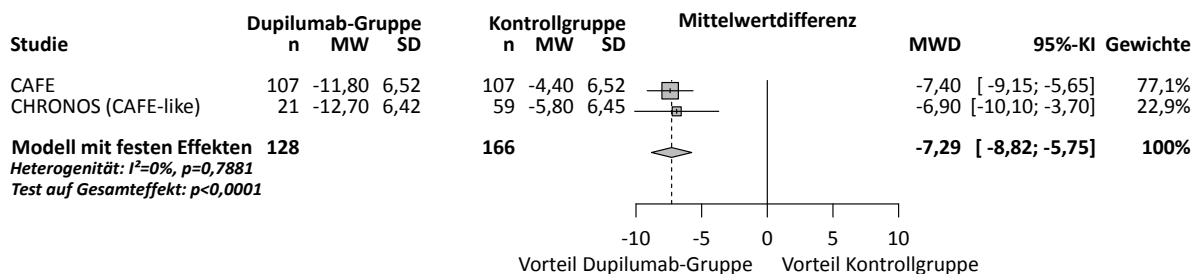


Abbildung 24: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die Veränderung des POEM zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7881$) (Abbildung 24). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -7,29 [-8,82; -5,75]; p-Wert: <0,0001).

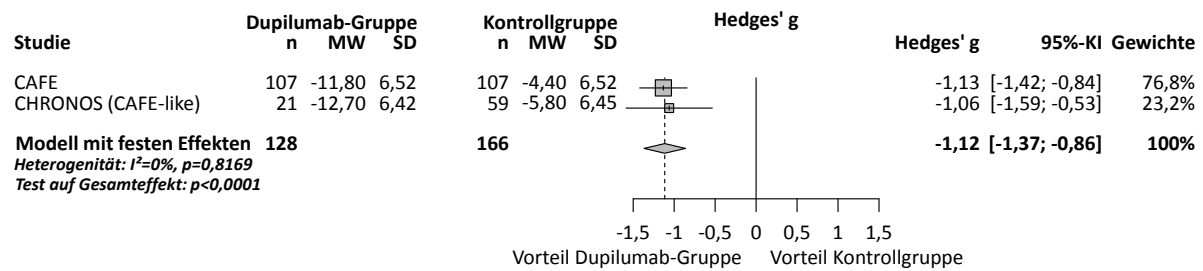


Abbildung 25: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ (Abbildung 25) bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,8169$). Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: -1,12 [-1,37; -0,86]).

Veränderung des POEM (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

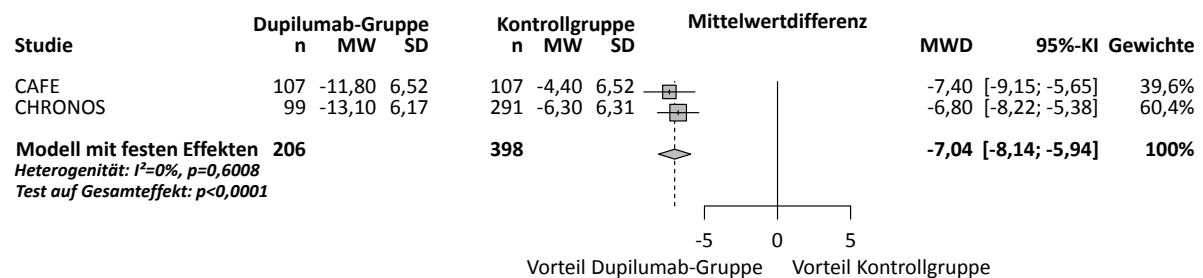


Abbildung 26: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die Veränderung des POEM zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6008$) (Abbildung 26). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -7,04 [-8,14; -5,94]; p-Wert: <0,0001).

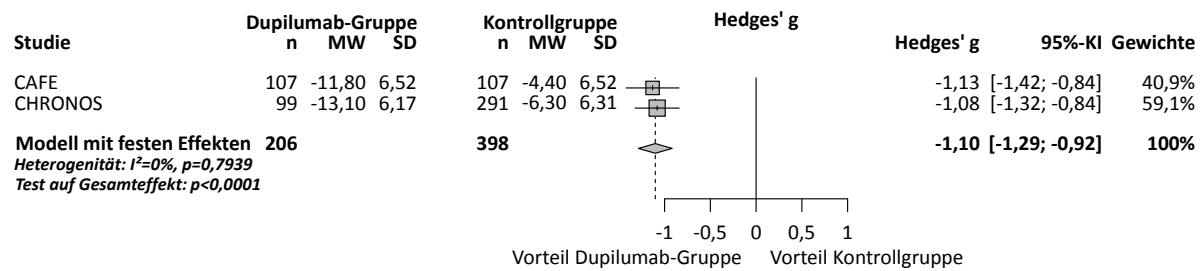


Abbildung 27: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE (Abbildung 27) bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7939$). Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: -1,10 [-1,29; -0,92]).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da alle verwendeten Operationalisierungen des POEM eindeutig definiert sind und die Daten mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben wurden, auf den auch die deutsche Leitlinie Neurodermitis Bezug nimmt, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.6 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Depression. Auf der EQ-5D VAS können die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (best denkbarer Gesundheitszustand) bewerten. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D VAS dargestellt.</p> <p>Der EQ-5D wird für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufweisen, so dass Scores berechenbar sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der EQ-5D VAS nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der EQ-5D VAS nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der EQ-5D VAS nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn
EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; 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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CHRONOS ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CAFE ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt EQ-5D VAS für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.6.1 Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$

Tabelle 4-77: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD \pm Rescue		Placebo BKGRD \pm Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	98	78 (79,6)	291	182 (62,5)	2,34 [1,35; 4,03], 0,0023 1,27 [1,11; 1,46], 0,0004 17,0 [7,3; 26,8], 0,0019
52 Wochen	82	72 (87,8)	221	150 (67,9)	3,41 [1,66; 7,00], 0,0008 1,29 [1,15; 1,46], <0,0001 19,9 [10,5; 29,3], 0,0003
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	90 (84,1)	108	62 (57,4)	3,93 [2,06; 7,48], <0,0001 1,47 [1,22; 1,76], <0,0001 26,7 [15,1; 38,3], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	16 (76,2)	58	44 (75,9)	1,02 [0,32; 3,28], 0,9759 1,00 [0,76; 1,33], 0,9759 0,3 [-21,0; 21,6], 0,9246
52 Wochen	19	17 (89,5)	52	42 (80,8)	2,02 [0,40; 10,22], 0,3935 1,11 [0,90; 1,36], 0,3240 8,7 [-8,8; 26,2], 0,6312
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 79,6% der Patienten eine Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$, in der Kontrollgruppe 62,5%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,27 [1,11; 1,46]; p-Wert: 0,0004). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,29 [1,15; 1,46]; p-Wert: $<0,0001$). Hier erreichten 87,8% der Patienten im Dupilumab-Arm und 67,9% der Patienten im Kontrollarm eine Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 erreichten 84,1% der Dupilumab-behandelten Patienten und 57,4% der Placebo-behandelten Patienten eine Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,47 [1,22; 1,76]; p-Wert: $<0,0001$).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 76,2% der Patienten und in der Kontrollgruppe 75,9% der Patienten eine Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,76; 1,33]; p-Wert: 0,9759). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,11 [0,90; 1,36]; p-Wert: 0,3240). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 89,5% der Patienten eine Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$, im Kontrollarm 80,8% der Patienten.

Tabelle 4-78: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	74 (69,8)	291	182 (62,5)	1,38 [0,86; 2,23], 0,1816 1,12 [0,96; 1,30], 0,1605 7,27 [-3,09; 17,63], 0,1691
52 Wochen	89	64 (71,9)	221	150 (67,9)	1,21 [0,70; 2,08], 0,4871 1,06 [0,90; 1,24], 0,4747 4,04 [-7,15; 15,22], 0,4793
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	88 (82,2)	108	62 (57,4)	3,44 [1,84; 6,42], 0,0001 1,43 [1,19; 1,72], 0,0001 24,84 [13,03; 36,64], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	14 (60,9)	58	44 (75,9)	0,49 [0,18; 1,39], 0,1812 0,80 [0,56; 1,15], 0,2285 -14,99 [-37,78; 7,79], 0,1971
52 Wochen	21	14 (66,7)	52	42 (80,8)	0,48 [0,15; 1,49], 0,2020 0,83 [0,59; 1,15], 0,2547 -14,10 [-36,93; 8,73], 0,2260
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu beiden Zeitpunkten sind keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zu beobachten (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,12 [0,96; 1,30]; p-Wert: 0,1605 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,06 [0,90; 1,24]; p-Wert: 0,4747).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,43 [1,19; 1,72]; p-Wert: 0,0001), der die Ergebnisse der All Observed Values Analyse bestätigt.

CHRONOS (CAFE-like)

Zu beiden Zeitpunkten sind keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zu beobachten (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 0,80 [0,56; 1,15]; p-Wert: 0,2285 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 0,83 [0,59; 1,15]; p-Wert: 0,2547).

Tabelle 4-79: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	74 (69,8)	315	124 (39,4)	30,4 [20,2; 40,7], <0,0001
52 Wochen	89	64 (71,9)	264	73 (27,7)	44,3 [33,5; 55,0], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	88 (82,2)	108	49 (45,4)	36,9 [25,0; 48,7], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	14 (60,9)	61	25 (41,0)	19,9 [-3,6; 43,3], 0,0851
52 Wochen	21	14 (66,7)	59	18 (30,5)	36,2 [12,8; 59,5], 0,0056
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; VAS: Visuelle Analogskala					

Die Ergebnisse der primären Analysen der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ sind Tabelle 4-79 zu entnehmen.

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.

Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

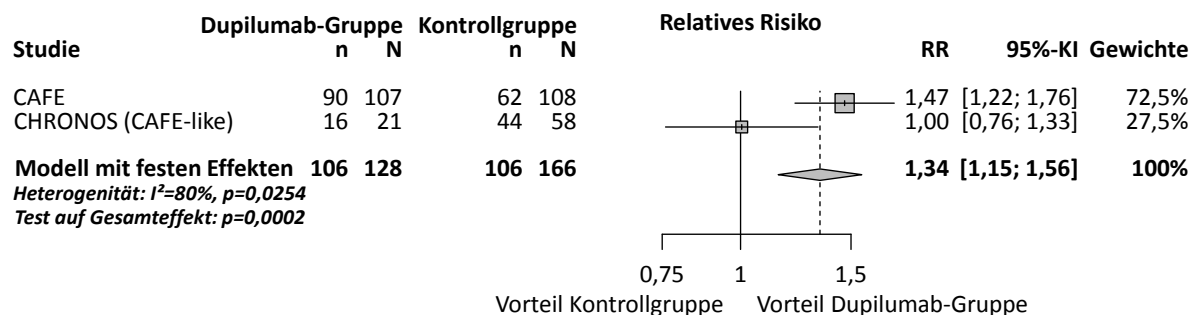


Abbildung 28: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung auf der EQ-5D VAS; Responderanalyse zu Kriterium: Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen anhand einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine substantielle Heterogenität ($I^2=80\%$, $p=0,0254$) (Abbildung 28). Die CAFE-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab, die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) zeigt kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,34 [1,15; 1,56]; p-Wert: 0,0002).

Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

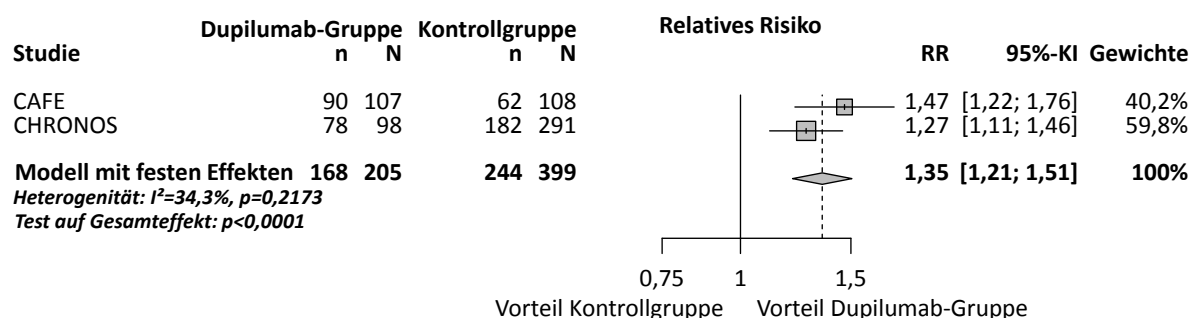


Abbildung 29: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung auf der EQ-5D VAS; Responderanalyse zu Kriterium: Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen anhand einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2=34,3\%$, $p=0,2173$) (Abbildung 29). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,35 [1,21; 1,51]; p-Wert: $<0,0001$).

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

4.3.1.3.1.6.2 Veränderung der VAS des EQ-5D

Tabelle 4-80: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS							
16 Wochen	98	58,9 (21,98)	20,1 (1,70)	291	56,7 (23,66)	11,1 (1,00)	9,0 [5,21; 12,83], <0,0001 0,543 [0,314; 0,772]
52 Wochen	82	58,8 (22,21)	22,4 (1,81)	221	57,1 (23,40)	14,6 (1,13)	7,9 [3,80; 11,93], 0,0002 0,491 [0,237; 0,745]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CAFE							
16 Wochen	107	55,5 (22,77)	21,2 (1,89)	108	53,4 (24,53)	6,1 (1,88)	15,0 [9,89; 20,21], <0,0001 0,782 [0,514; 1,049]
CHRONOS (CAFE-like)							
16 Wochen	21	59,0 (23,69)	14,6 (3,74)	58	47,8 (26,29)	14,2 (2,25)	0,4 [-8,2; 9,0], 0,9246 0,025 [-0,490; 0,540]
52 Wochen	19	60,2 (23,94)	26,1 (4,30)	52	46,8 (26,86)	23,5 (2,54)	2,6 [-7,1; 12,3], 0,5981 0,147 [-0,405; 0,699]
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren BKGRD: Hintergrund (Background); EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS zeigt sich unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um 20,1, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 11,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 9,0 [5,21; 12,83]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,543 [0,314; 0,772]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 22,4, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel 14,6. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 7,9 [3,80; 11,93]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,491 [0,237; 0,745]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um 21,2, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 6,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 15,0 [9,89; 20,21]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,782 [0,514; 1,049]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um 14,6, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 14,2. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 0,4 [-8,2; 9,0]; p-Wert: 0,9246).

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 26,1, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel 23,5. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,6 [-7,1; 12,3]; p-Wert: 0,5981).

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

Tabelle 4-81: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	Auswertungszeit- punkt	N ²	MW (SD)	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung								
CHRONOS								
16 Wochen	106	57,8 (22,53)	91 / 15	20,4 (1,69)	291	56,7 (23,66)	11,1 (1,00)	9,30 [5,45; 13,15], <0,0001 0,54 [0,32; 0,77]
52 Wochen	89	58,4 (22,30)	70 / 19	21,9 (1,83)	221	57,1 (23,40)	14,6 (1,13)	7,30 [3,08; 11,52], 0,0007 0,43 [0,18; 0,68]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“								
CAFE								
16 Wochen	107	55,5 (22,77)	103 / 4	21,4 (1,91)	108	53,4 (24,53)	6,1 (1,88)	15,30 [10,05; 20,55], <0,0001 0,78 [0,50; 1,05]
CHRONOS (CAFE-like)								
16 Wochen	23	59,57 (22,839)	18 / 5	16,37 (3,869)	58	47,8 (26,29)	14,2 (2,25)	2,17 [-6,60; 10,94], 0,6278 0,12 [-0,36; 0,61]
52 Wochen	21	60,71 (22,961)	15 / 6	28,76 (5,511)	52	46,8 (26,86)	23,5 (2,54)	5,26 [-6,63; 17,15], 0,3860 0,25 [-0,25; 0,76]

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD)	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD)	Veränderung MW ⁵ (SE)	
1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use in der Kontrollgruppe (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Lokal berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala								

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS zeigt sich unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um 20,4, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 11,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 unter Verwendung der hochkonservativen Methode statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 9,30 [5,45; 13,15]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,54 [0,32; 0,77]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 21,9, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel 14,6. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 7,30 [3,08; 11,52]; p-Wert: 0,0007) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,43 [0,18; 0,68]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um 21,4, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 6,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 15,30 [10,05; 20,55]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,78 [0,50; 1,05]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um 16,37, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 14,2. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,17 [-6,60; 10,94]; p-Wert: 0,6278).

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um 28,76, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel 23,5. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 5,26 [-6,63; 17,15]; p-Wert: 0,3860).

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

Tabelle 4-82: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue				Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert	
	Auswertungszeit- punkt	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴		Veränderung MW ⁵ (SE)
Gesamtpopulation gemäß Zulassung										
CHRONOS										
16 Wochen	106	57,8 (22,53)	91 / 15	20,4 (1,69)	315	56,5 (23,68)	186 / 127	9,5 (1,17)	10,9 [6,92; 14,80], <0,0001	
52 Wochen	89	58,4 (22,30)	70 / 19	21,9 (1,83)	264	57,2 (23,20)	101 / 163	14,4 (1,52)	7,5 [3,09; 11,86], 0,0009	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“										
CAFE										
16 Wochen	107	55,5 (22,77)	103 / 4	21,4 (1,91)	108	53,4 (24,53)	89 / 19	4,7 (1,98)	16,7 [11,45; 22,02], <0,0001	
CHRONOS (CAFE-like)										
16 Wochen	23	59,57 (22,839)	18 / 5	16,37 (3,869)	61	47,83 (26,143)	34 / 27	11,28 (2,573)	5,08 [-3,909; 14,078], 0,2676	
52 Wochen	21	60,71 (22,961)	15 / 6	28,76 (5,511)	59	47,00 (26,156)	22 / 37	22,07 (4,060)	6,69 [-7,211; 20,586], 0,3434	

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue				Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	
1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren BKGRD: Hintergrund (Background); EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala									

Die Ergebnisse der primären Analysen zur Veränderung der EQ-5D VAS sind Tabelle 4-82 zu entnehmen.

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.

Veränderung der VAS des EQ-5D (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

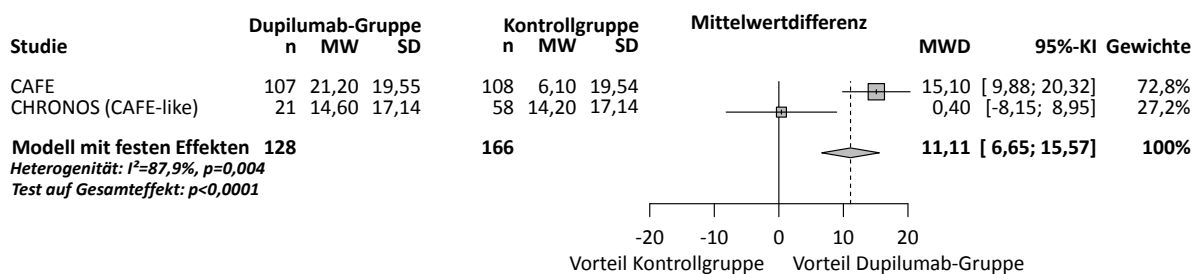


Abbildung 30: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die Veränderung der VAS des EQ-5D zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine substantielle Heterogenität ($I^2=87,9\%$, $p=0,004$) (Abbildung 30). Die Studie CAFE zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab und die CAFE-like-Population zeigt einen gleichgerichteten Effekt aber kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: 11,11 [6,65; 15,57]; p-Wert: <0,0001).

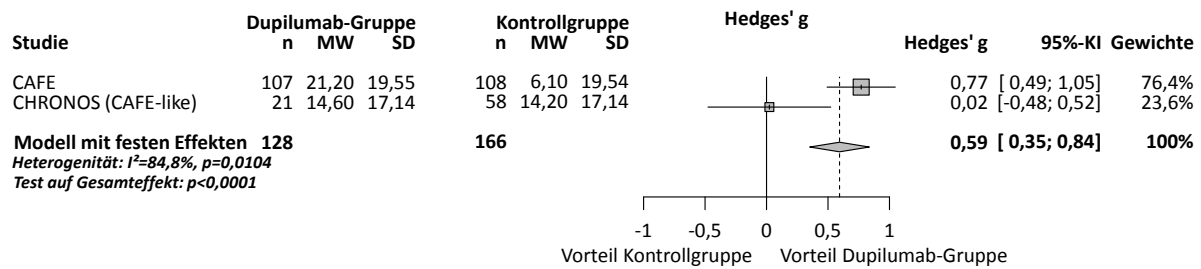


Abbildung 31: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ (Abbildung 31) bei gleichgerichteten Effekten eine substantielle Heterogenität ($I^2=84,8\%$, $p=0,0104$). Die Studie CAFE zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab und die CAFE-like-Population zeigt einen gleichgerichteten Effekt aber kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: 0,59 [0,35; 0,84]; p-Wert <0,0001).

Veränderung der VAS des EQ-5D (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

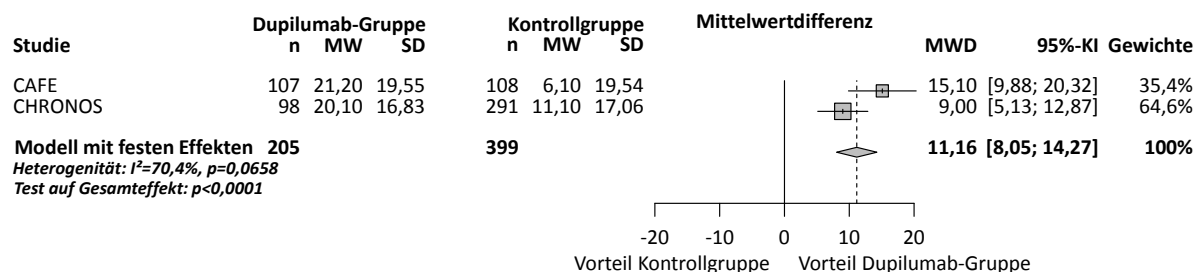


Abbildung 32: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die Veränderung der VAS des EQ-5D zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine substantielle Heterogenität ($I^2=70,4\%$, $p=0,0658$) (Abbildung 32). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: 11,16 [8,05; 14,27]; p-Wert: <0,0001).

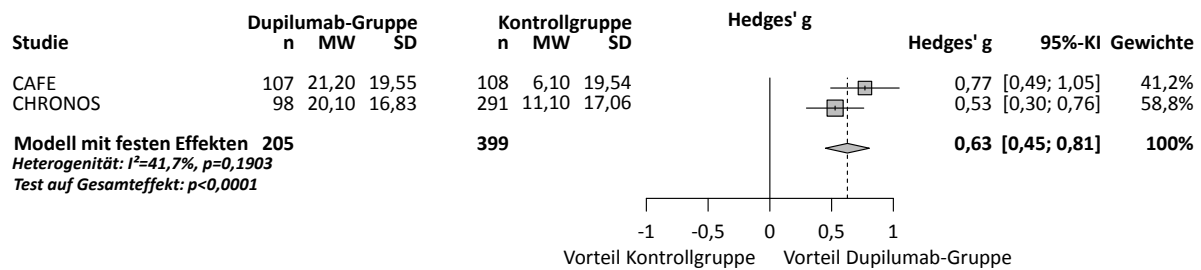


Abbildung 33: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung der VAS des EQ-5D zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE (Abbildung 33) bei gleichgerichteten Effekten eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2=41,7\%$, $p=0,1903$). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,81]; p-Wert <0,0001).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Beide Operationalisierungen sind eindeutig definiert, weswegen von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

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

4.3.1.3.1.7 Morbidität: symptomatischer Schub – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von symptomatischer Schub

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Symptomatische Schübe sind definiert als Verschlechterung der Erkrankung, die eine Rescue-Behandlung nötig macht <ul style="list-style-type: none"> Anzahl symptomatischer Schübe Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub
R668-AD-1424 (CAFE)	nicht erhoben

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatischer Schub 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
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	-	-	-	-	-	-

ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CHRONOS ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

In der Studie CAFE wurden symptomatische Schübe nicht als Endpunkt erfasst.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt symptomatischer Schub für die Studie CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.7.1 Anzahl symptomatischer Schübe

Tabelle 4-85: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse: Ergebnisse für die Anzahl symptomatischer Schübe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set])

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt Rate Ratio ¹ [95%-KI], p-Wert
	N	n	PY	N	n	PY	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS 52 Wochen	106	17	97,4	315	216	280,4	0,22 [0,128; 0,391], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	23	5	20,9	61	61	56,6	0,24 [0,075; 0,747], 0,0141
1: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52; Behandlung Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren BKGRD: Hintergrund (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der symptomatischen Schübe, N: Anzahl der Patienten, PY: Patientenjahre, Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 17 und im Kontrollarm 216 symptomatische Schübe auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,22 [0,128; 0,391]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“**CHRONOS (CAFE-like)**

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 5 und im Kontrollarm 61 symptomatische Schübe auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,24 [0,075; 0,747]; p-Wert: 0,0141).

4.3.1.3.1.7.2 Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub

Tabelle 4-86: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Full-Analysis-Set])

Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt HR ² [95%-KI]
	n/N (%)	Median ¹ [Tage] [95%-KI]	n/N (%)	Median ¹ [Tage] [95%-KI]	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	6/106 (5,7)	NC (NC-NC)	77/315 (24,4)	NC (NC-NC)	0,205 [0,089; 0,472]
52 Wochen	14/106 (13,2)	NC (NC-NC)	130/315 (41,3)	367,0 (365-367)	0,256 [0,148; 0,445]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	2/23 (8,7)	NC (NC-NC)	19/61 (31,1)	NC (NC-NC)	0,280 [0,065; 1,206]
52 Wochen	4/23 (17,4)	NC (NC-NC)	27/61 (44,3)	NC (162-NC)	0,346 [0,120; 0,996]
1: Berechnet mit der Kaplan-Meier Methode. 2: HR berechnet mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, mit Behandlung und Baseline IGA als Kovariable BKGRD: Hintergrund (Background); HR: Hazard Ratio; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NC: nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 5,7% der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 24,4% der Patienten symptomatische Schübe auf. Die mediane Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub und die untere Grenze des KI wurde in der Dupilumab-Gruppe und in der Kontrollgruppe nicht erreicht. Der Vergleich der Behandlungsgruppen

zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,205 [0,089; 0,472]).

Zu Woche 52 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 13,2% der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 41,3% der Patienten symptomatische Schübe auf. Die mediane Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub wurde in der Dupilumab-Gruppe nicht erreicht. Darüber hinaus wurde auch nicht die untere Grenze des KI erreicht. In der Kontrollgruppe beträgt die mediane Zeit bis zum ersten Schub 367 Tage. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,256 [0,148; 0,445]).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 8,7% der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 31,1% der Patienten symptomatische Schübe auf. Die mediane Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub und die untere Grenze des KI wurde in der Dupilumab-Gruppe und in der Kontrollgruppe nicht erreicht. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,280 [0,065; 1,206]).

Zu Woche 52 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 17,4% der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 44,3% der Patienten symptomatische Schübe auf. Die mediane Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub wurde in der Dupilumab-Gruppe nicht erreicht. Darüber hinaus wurde auch nicht die untere Grenze des KI erreicht. In der Kontrollgruppe wurde die mediane Zeit bis zum ersten Schub nicht erreicht und die untere Grenze des KI beträgt 162 Tage. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,346 [0,120; 0,996]).

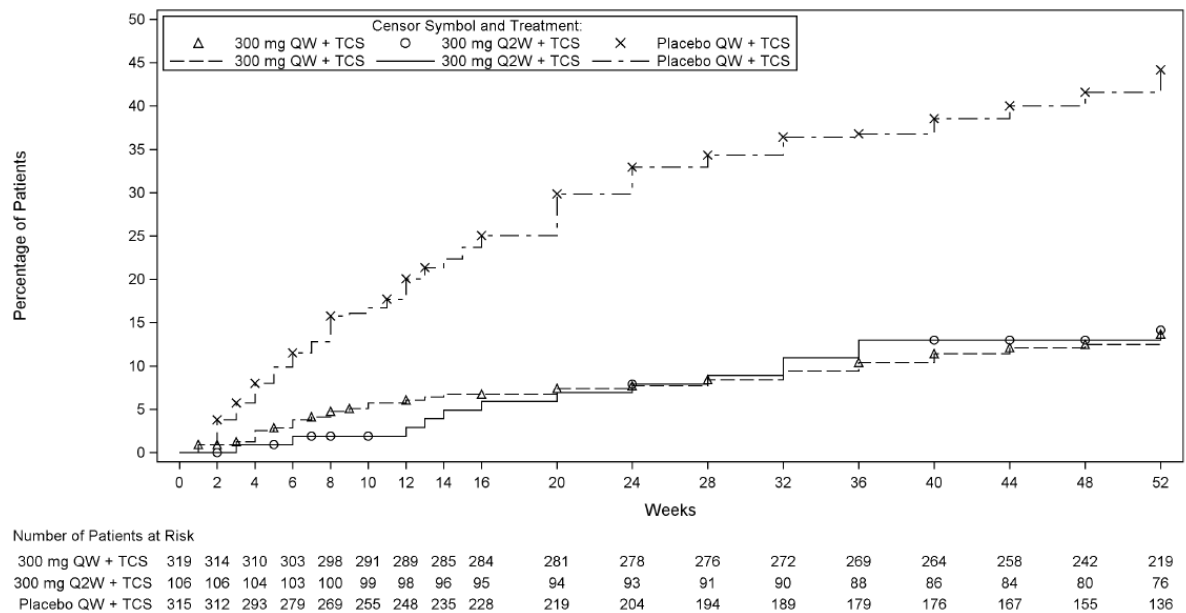


Abbildung 34: Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da der Endpunkt in der Studie CAFE nicht erhoben wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der CHRONOS-Studie wird zur Erfassung der Schübe durchgehend eine einheitliche Definition verwendet: Verschlechterung der Erkrankung, die eine Rescue-Therapie nötig macht. Da auch die im vorliegenden Dossier dargestellten Operationalisierungen eindeutig definiert sind, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Schlafstörungen – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Schlafstörungen

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>VAS Schlafstörungen des SCORAD (Skala von 0 [keine Schlaflosigkeit] bis 10 [schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit], Durchschnitt für die letzten drei Nächte)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn <p>Einzelkomponente des POEM (Frage 2 „In wie vielen Nächten in der letzten Woche war Ihre Nachtruhe aufgrund Ihres Ekzems gestört?“ [0: an keinem Tag; 1: an 1-2 Tagen; 2: an 3-4 Tagen; 3: an 5-6 Tagen; 4: an jedem Tag])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 Kategorie/Punkt der Frage 2 des POEM zu Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 Kategorie/Punkt der Frage 2 des POEM zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn • Anteil der Patienten, die Frage 2 des POEM zu Woche 16 mit „an keinem Tag“ oder „an 1-2 Tagen“ beantworten und zwischen Studienbeginn und Woche 16 eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien/Punkte zeigen • Anteil der Patienten, die Frage 2 des POEM zu Woche 52 mit „an keinem Tag“ oder „an 1-2 Tagen“ beantworten und zwischen Studienbeginn und Woche 52 eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien/Punkte zeigen
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn <p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 Kategorie/Punkt der Frage 2 des POEM zu Woche 16 • Anteil der Patienten, die Frage 2 des POEM zu Woche 16 mit „an keinem Tag“ oder „an 1-2 Tagen“ beantworten und zwischen Studienbeginn und Woche 16 eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien/Punkte zeigen
POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; 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 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Das Verzerrungspotential der randomisierten und doppelblinden Studie CHRONOS ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CAFE ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Schlafstörungen für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

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

4.3.1.3.1.8.1 VAS des SCORAD für Schlafstörungen

Tabelle 4-89: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS							
16 Wochen	99	5,6 (3,19)	-3,9 (0,21)	290	4,9 (3,27)	-2,5 (0,12)	-1,3 [-1,8, -0,9], <0,0001 -0,647 [-0,876, -0,418]
52 Wochen	83	6,0 (3,14)	-4,1 (0,21)	221	4,9 (3,27)	-2,9 (0,13)	-1,2 [-1,6; -0,7], <0,0001 -0,610 [-0,864; -0,356]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CAFE							
16 Wochen	107	4,6 (3,27)	-3,0 (0,24)	108	4,3 (3,29)	-1,1 (0,24)	-2,0 [-2,6; -1,3], <0,0001 -0,820 [-1,088; -0,552]
CHRONOS (CAFE-like)							
16 Wochen	21	6,8 (2,88)	-4,7 (0,54)	57	6,1 (3,21)	-3,0 (0,33)	-1,7 [-2,9; -0,4] 0,0091 -0,690 [-1,205; -0,175]
52 Wochen	19	7,1 (2,57)	-4,8 (0,50)	51	6,3 (3,20)	-4,1 (0,31)	-0,8 [-1,9; 0,4] 0,1862 -0,371 [-0,925; 0,182]
1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden)							
2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala							

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zeigt sich unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -3,9, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -2,5. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,3 [-1,8; -0,9]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,647 [-0,876; -0,418]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,1, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -2,9. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,2 [-1,6; -0,7]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,610 [-0,864; -0,356]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -3,0, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -1,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,0 [-2,6; -1,3]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,820 [-1,088; -0,552]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -4,7, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -3,0. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,7 [-2,9; -0,4]; p-Wert: 0,0091) zugunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,690 [-1,205; -0,175]).

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,8, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -4,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,8 [-1,9; 0,4]; p-Wert: 0,1862).

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

Tabelle 4-90: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ⁵ (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung								
CHRONOS								
16 Wochen	106	5,60 (3,156)	92 / 14	-3,84 (0,210)	290	4,9 (3,27)	-2,5 (0,12)	-1,34 [-1,81; -0,87], <0,0001 -0,64 [-0,87; -0,42]
52 Wochen	89	5,85 (3,132)	71 / 18	-4,20 (0,206)	221	4,9 (3,27)	-2,9 (0,13)	-1,30 [-1,78; -0,82], <0,0001 -0,67 [-0,92; -0,42]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“								
CAFE								
16 Wochen	107	4,58 (3,271)	103 / 4	-3,07 (0,234)	108	4,3 (3,29)	-1,1 (0,24)	-1,97 [-2,63; -1,31], <0,0001 -0,80 [-1,08; -0,52]
CHRONOS (CAFE-like)								
16 Wochen	23	6,50 (3,083)	18 / 5	-4,79 (0,591)	57	6,1 (3,21)	-3,0 (0,33)	-1,89 [-9,33; 5,55], 0,6186 -0,08 [-0,56; 0,41]
52 Wochen	21	6,80 (2,883)	15 / 6	-5,26 (0,412)	51	6,3 (3,20)	-4,1 (0,31)	-1,36 [-7,80; 5,08], 0,6790 -0,07 [-0,58; 0,44]

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ⁵ (SE)	
1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use in der Kontrollgruppe (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Lokal berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala								

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zeigt sich unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -3,84, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -2,5. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,34 [-1,81; -0,87]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,64 [-0,87; -0,42]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,20, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -2,9. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,30 [-1,78; -0,82]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,67 [-0,92; -0,42]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -3,07, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -1,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,97 [-2,63; -1,31]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,80 [-1,08; -0,52]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -4,79, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -3,0. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,89 [-9,33; 5,55]; p-Wert: 0,6186).

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -5,26, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -4,1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,36 [-7,80; 5,08]; p-Wert: 0,6790).

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

Tabelle 4-91: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Morbidität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue				Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung									
CHRONOS									
16 Wochen	106	5,60 (3,156)	92 / 14	-3,84 (0,210)	315	4,91 (3,263)	188 / 127	-2,39 (0,142)	-1,45 [-1,938; -0,964], <0,0001
52 Wochen	89	5,85 (3,132)	71 / 18	-4,20 (0,206)	264	4,98 (3,232)	101 / 163	-3,07 (0,167)	-1,13 [-1,606; -0,661], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“									
CAFE									
16 Wochen	107	4,58 (3,271)	103 / 4	-3,07 (0,234)	108	4,31 (3,294)	89 / 19	-1,01 (0,245)	-2,05 [-2,703; -1,403], <0,0001
CHRONOS (CAFE- like)									
16 Wochen	23	6,50 (3,083)	18 / 5	-4,79 (0,591)	61	6,19 (3,162)	34 / 27	-2,88 (0,416)	-1,92 [-3,339; -0,494], 0,0084
52 Wochen	21	6,80 (2,883)	15 / 6	-5,26 (0,412)	59	6,25 (3,161)	22/37	-4,31 (0,322)	-0,96 [-1,987; 0,070], 0,0676

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue				Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	
1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala									

Die Ergebnisse der primären Analysen zur Veränderung anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen aus RCT sind Tabelle 4-91 zu entnehmen.

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.

Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

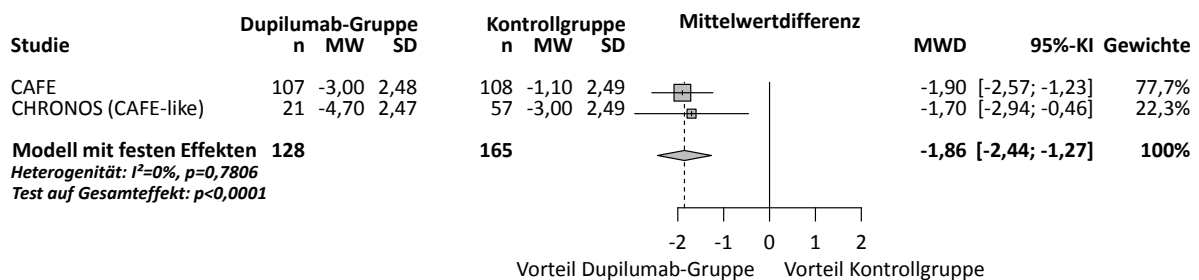


Abbildung 35: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die Veränderung der MWD der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7806$) (Abbildung 35). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -1,86 [-2,44; -1,27]; p-Wert: $<0,0001$).

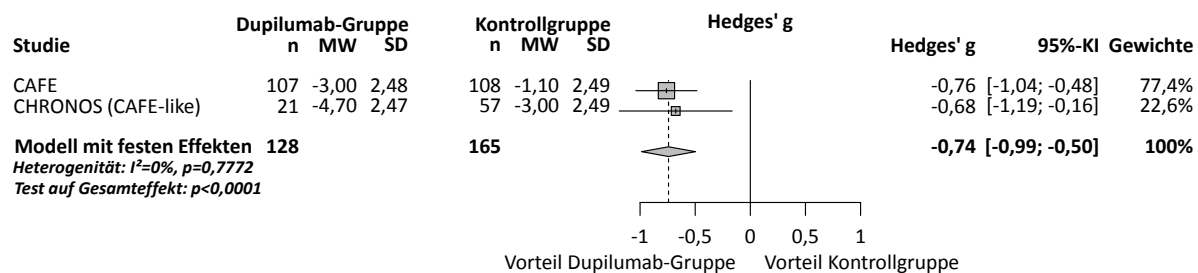


Abbildung 36: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbetrachtung für den Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ (Abbildung 36) bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7772$). Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: -0,74 [-0,99; -0,50]; p-Wert: <0,0001).

Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

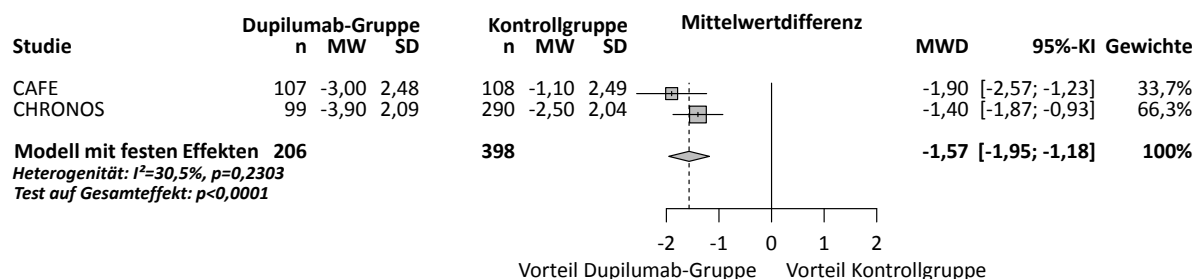


Abbildung 37: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die Veränderung der MWD der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2=30,5\%$, $p=0,2303$) (Abbildung 37). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -1,57 [-1,95; -1,18]; p-Wert: <0,0001).

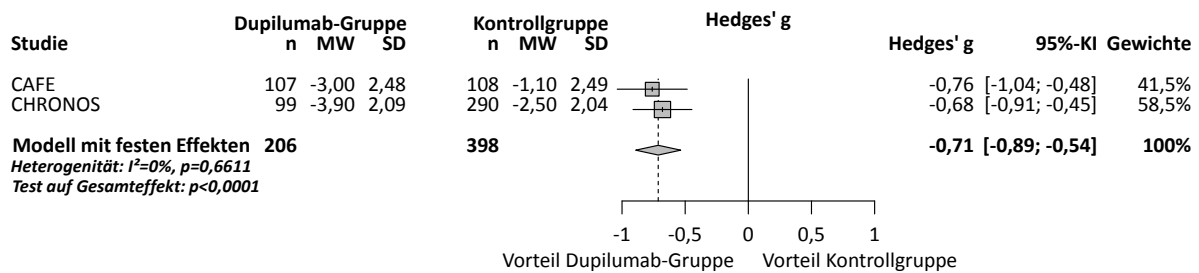


Abbildung 38: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbetrachtung für den Endpunkt Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE (Abbildung 38) bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6611$). Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: -0,71 [-0,89; -0,54]; p-Wert: <0,0001).

4.3.1.3.1.8.2 Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie

Tabelle 4-92: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD \pm Rescue		Placebo BKGRD \pm Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	82 (82,8)	291	170 (58,4)	3,43 [1,94; 6,08], <0,0001 1,42 [1,24; 1,62], <0,0001 24,4 [15,1; 33,8], <0,0001
52 Wochen	83	74 (89,2)	221	136 (61,5)	5,14 [2,44; 10,80], <0,0001 1,45 [1,27; 1,65], <0,0001 27,6 [18,4; 36,9], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	80 (74,8)	107	58 (54,2)	2,50 [1,40; 4,47], 0,0019 1,38 [1,12; 1,69], 0,0022 20,6 [8,0; 33,1], 0,0014
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	19 (90,5)	59	35 (59,3)	6,51 [1,39; 30,60], 0,0176 1,53 [1,18; 1,96], 0,0011 31,2 [13,4; 48,9], 0,0155
52 Wochen	19	19 (100,0)	52	35 (67,3)	19,23 [1,10; 337,35], 0,0431 1,46 [1,19; 1,78], 0,0003 32,7 [19,9; 45,4], 0,0150
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 82,8% der Patienten eine Abnahme ≥ 1 Kategorie der Frage 2 des POEM, in der Kontrollgruppe 58,4%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,42 [1,24; 1,62]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,45 [1,27; 1,65]; p-Wert: $<0,0001$). Hier erreichten 89,2% der Patienten im Dupilumab-Arm und 61,5% der Patienten im Kontrollarm eine Abnahme ≥ 1 Kategorie der Frage 2 des POEM.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 74,8% der Patienten eine Abnahme ≥ 1 Kategorie der Frage 2 des POEM, in der Kontrollgruppe 54,2%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,38 [1,12; 1,69]; p-Wert: 0,0022).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,53 [1,18; 1,96]; p-Wert: 0,0011). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 90,5% der Patienten eine Abnahme ≥ 1 Kategorie der Frage 2 des POEM, im Kontrollarm 59,3% der Patienten. Zu Woche 52 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 100% der Patienten und in der Kontrollgruppe 67,3% der Patienten eine Abnahme ≥ 1 Kategorie der Frage 2 des POEM. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,46 [1,19; 1,78]; p-Wert: 0,0003).

Tabelle 4-93: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	76 (71,7)	291	170 (58,4)	1,80 [1,11; 2,92], 0,0167 1,23 [1,05; 1,43], 0,0091 13,28 [3,00; 23,56], 0,0113
52 Wochen	89	63 (70,8)	221	136 (61,5)	1,51 [0,89; 2,58], 0,1257 1,15 [0,97; 1,36], 0,1051 9,25 [-2,17; 20,67], 0,1124
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	76 (71,0)	107	58 (54,2)	2,07 [1,18; 3,64], 0,0115 1,31 [1,06; 1,62], 0,0125 16,82 [4,06; 29,59], 0,0098
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	16 (69,6)	59	35 (59,3)	1,57 [0,56; 4,39], 0,3920 1,17 [0,83; 1,65], 0,3629 10,24 [-12,36; 32,84], 0,3743
52 Wochen	21	15 (71,4)	52	35 (67,3)	1,21 [0,40; 3,68], 0,7317 1,06 [0,76; 1,48], 0,7243 4,12 [-19,03; 27,27], 0,7272
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,23 [1,05; 1,43]; p-Wert: 0,0091). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,15 [0,97; 1,36]; p-Wert: 0,1051).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,31 [1,06; 1,62]; p-Wert: 0,0125).

CHRONOS (CAFE-like)

Im Rahmen der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ergibt sich zu beiden Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,17 [0,83; 1,65]; p-Wert: 0,3629 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,06 [0,76; 1,48]; p-Wert: 0,7243).

Tabelle 4-94: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	76 (71,7)	315	111 (35,2)	36,5 [26,4; 46,5], <0,0001
52 Wochen	89	63 (70,8)	264	64 (24,2)	46,5 [35,8; 57,3], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	76 (71,0)	108	50 (46,3)	24,7 [12,0; 37,5], 0,0002
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	16 (69,6)	61	22 (36,1)	33,5 [11,2; 55,8], 0,0099
52 Wochen	21	15 (71,4)	59	15 (25,4)	46,0 [23,7; 68,3], 0,0008
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen für Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie sind Tabelle 4-94 zu entnehmen.

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.

Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

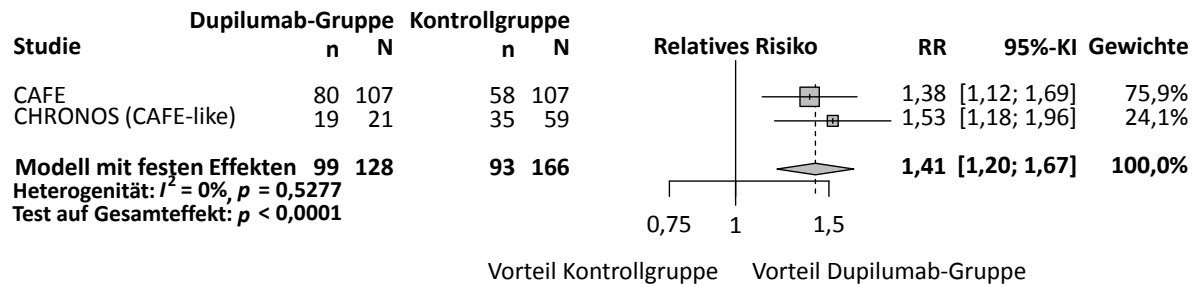


Abbildung 39: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme ≥ 1 Kategorie der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Anteil der Patienten einer Abnahme ≥ 1 Kategorie der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,5277$) (Abbildung 39). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,41 [1,20; 1,67]; p -Wert: $<0,0001$).

Anteil der Patienten einer Abnahme ≥ 1 Kategorie der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

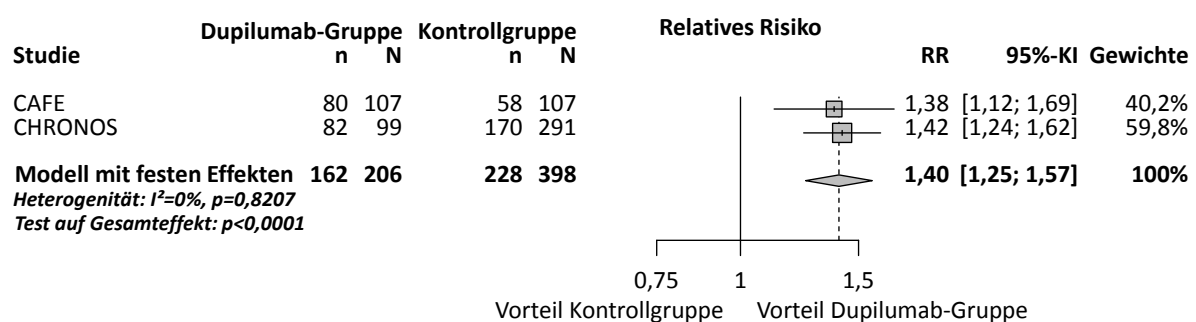


Abbildung 40: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme ≥ 1 Kategorie der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Anteil der Patienten einer Abnahme ≥ 1 Kategorie der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,8207$) (Abbildung 40). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,40 [1,25; 1,57]; p-Wert: $<0,0001$).

4.3.1.3.1.8.3 Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen

Tabelle 4-95: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	56 (56,6)	291	96 (33,0)	2,65 [1,66; 4,22], <0,0001 1,71 [1,35; 2,18], <0,0001 23,6 [12,4; 34,7], <0,0001
52 Wochen	83	57 (68,7)	221	73 (33,0)	4,44 [2,59; 7,64], <0,0001 2,08 [1,64; 2,64], <0,0001 35,6 [23,9; 47,4], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	46 (43,0)	107	22 (20,6)	2,91 [1,59; 5,34], 0,0005 2,09 [1,36; 3,22], 0,0008 22,4 [10,3; 34,5], 0,0004
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	15 (71,4)	59	18 (30,5)	5,69 [1,90; 17,06], 0,0019 2,34 [1,46; 3,75], 0,0004 40,9 [18,3; 63,5], 0,0093
52 Wochen	19	16 (84,2)	52	19 (36,5)	9,26 [2,39; 35,95], 0,0013 2,30 [1,53; 3,46], <0,0001 47,7 [26,7; 68,7], 0,0022
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 56,6% der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Frage 2 des POEM, in der Kontrollgruppe 33,0%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,71 [1,35; 2,18]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,08 [1,64; 2,64]; p-Wert: $<0,0001$). Hier erreichten 68,7% der Patienten im Dupilumab-Arm und 33,0% der Patienten im Kontrollarm die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Frage 2 des POEM.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 43,0% der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Frage 2 des POEM, in der Kontrollgruppe 20,6%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,09 [1,36; 3,22]; p-Wert: 0,0008).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 71,4% der Patienten und in der Kontrollgruppe 30,5% der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Frage 2 des POEM. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,34 [1,46; 3,75]; p-Wert: 0,0004). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,30 [1,53; 3,46]; p-Wert: $<0,0001$). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 84,2% der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Frage 2 des POEM, im Kontrollarm 36,5% der Patienten.

Tabelle 4-96: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der 0 oder 1 Responder mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	52 (49,1)	291	96 (33,0)	1,96 [1,24; 3,08], 0,0037 1,49 [1,15; 1,92], 0,0022 16,07 [5,12; 27,01], 0,0040
52 Wochen	89	50 (56,2)	221	73 (33,0)	2,60 [1,57; 4,30], 0,0002 1,70 [1,31; 2,21], <0,0001 23,15 [11,12; 35,18], 0,0002
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	42 (39,3)	107	22 (20,6)	2,50 [1,36; 4,59], 0,0032 1,91 [1,23; 2,97], 0,0040 18,69 [6,68; 30,70], 0,0023
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	12 (52,2)	59	18 (30,5)	2,48 [0,93; 6,67], 0,0710 1,71 [0,99; 2,96], 0,0554 21,67 [-1,89; 45,22], 0,0714
52 Wochen	21	13 (61,9)	52	19 (36,5)	2,82 [0,99; 8,03], 0,0519 1,69 [1,04; 2,77], 0,0352 25,37 [0,82; 49,92], 0,0429
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu beiden Zeitpunkten bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,49 [1,15; 1,92]; p-Wert: 0,0022 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,70 [1,31; 2,21]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 ist bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,91 [1,23; 2,97]; p-Wert: 0,0040).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 ist bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,71 [0,99; 2,96]; p-Wert: 0,0554). Zu Woche 52 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,69 [1,04; 2,77]; p-Wert: 0,0352).

Tabelle 4-97: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	52 (49,1)	315	67 (21,3)	27,8 [17,3; 38,3], <0,0001
52 Wochen	89	50 (56,2)	264	39 (14,8)	41,4 [30,2; 52,6], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	42 (39,3)	108	18 (16,7)	22,6 [11,0; 34,2], 0,0002
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	12 (52,2)	61	11 (18,0)	34,1 [11,6; 56,7], 0,0099
52 Wochen	21	13 (61,9)	59	9 (15,3)	46,7 [23,9; 69,4], 0,0002
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen für Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen, sind Tabelle 4-97 zu entnehmen.

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.

Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen

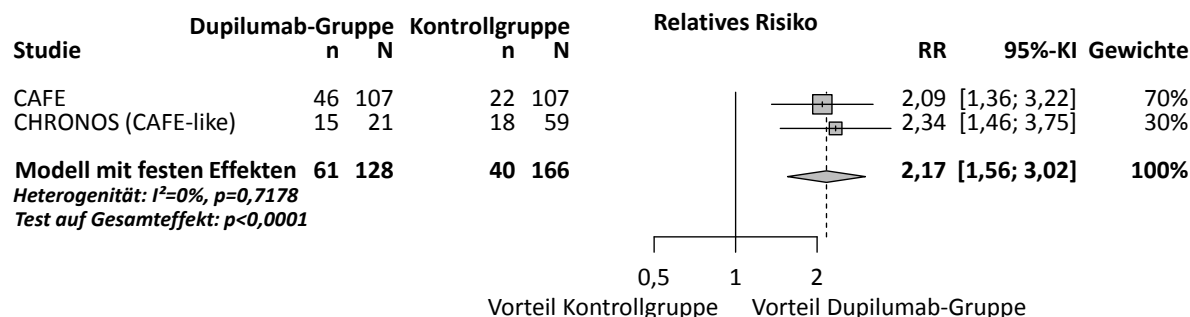


Abbildung 41: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Erreichen der Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die Responderanalyse zu Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen nach 16 Wochen zum Kriterium: Erreichen der Kategorie 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um mindestens 2 Kategorien zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7178$) (Abbildung 41). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,17 [1,56; 3,02]; p-Wert: $<0,0001$).

Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen, der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

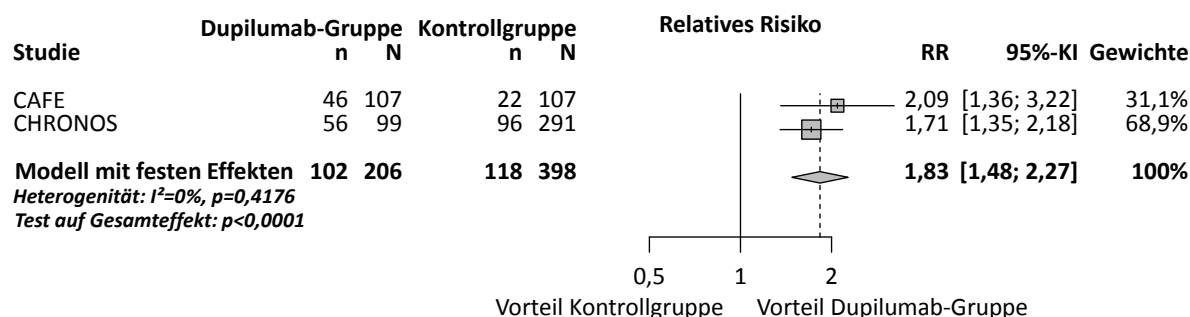


Abbildung 42: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung von Schlafstörungen; Responderanalyse zum Kriterium Erreichen der Kategorie 0 oder 1 mit einer

Abnahme ≥ 2 Kategorien der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die Responderanalyse zu Schlafstörungen gemessen anhand der Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen nach 16 Wochen zum Kriterium: Erreichen der Kategorie 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um mindestens 2 Kategorien zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,4176$) (Abbildung 42). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,83 [1,48; 2,27]; p-Wert: $<0,0001$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Schlafstörungen wurden mittels der VAS des SCORAD und einer Einzelkomponente des POEM erhoben. Sowohl beim SCORAD als auch beim POEM handelt es sich um standardisierte und validierte Erhebungsinstrumente, darüber hinaus sind alle Operationalisierungen eindeutig definiert. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von DLQI

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>Der DLQI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Die zehn Fragen werden folgenden sechs Subskalen zugeordnet: Symptome und Gefühle (Frage 1-2), tägliche Aktivitäten (Frage 3-4), Freizeit (Frage 5-6), Arbeit/Schule (Frage 7), persönliche Beziehungen (Frage 8-9) und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag (Frage 10). Zu jeder Frage gibt es vier Antwortkategorien (gar nicht [0], etwas [1], stark [2] und sehr stark [3]). Der DLQI-Score ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen; somit kann der DLQI-Score Werte von 0 bis 30 erreichen, wobei ein geringer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des DLQI ≥ 4 zu Woche 52 • Änderung des DLQI nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des DLQI nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Analog zur Studie CHRONOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Reduktion) des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 • Änderung des DLQI nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn

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 DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
DLQI: Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CHRONOS ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten ($\geq 80\%$) und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

R668-AD-1424 (CAFE)

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie CAFE ist niedrig. Die Analyse erfolgte anhand des FAS, jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzens unabdingbar, alle beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten ($\geq 80\%$) und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt (für eine detaillierte Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.4 und für die Beobachtungsdauern Tabelle 4-23). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt DLQI für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.9.1 Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1

Tabelle 4-100: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	42 (42,4)	291	37 (12,7)	5,06 [2,99; 8,57], <0,0001 3,34 [2,29; 4,87], <0,0001 29,7 [19,2; 40,2], <0,0001
52 Wochen	83	35 (42,2)	222	38 (17,1)	3,53 [2,02; 6,17], <0,0001 2,46 [1,68; 3,62], <0,0001 25,1 [13,3; 36,8], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	32 (29,9)	108	14 (13,0)	2,86 [1,43; 5,75], 0,0031 2,31 [1,31; 4,07], 0,0039 16,9 [6,2; 27,7], 0,0026
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	4 (19,0)	59	4 (6,8)	3,24 [0,73; 14,34], 0,1222 2,81 [0,77; 10,24], 0,1175 12,3 [-5,7; 30,2], 0,2836
52 Wochen	19	6 (31,6)	53	9 (17,0)	2,26 [0,68; 7,52], 0,1853 1,86 [0,76; 4,53], 0,1720 14,6 [-8,6; 37,8], 0,2049
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 42,4% der Patienten den DLQI 0 oder 1, in der Kontrollgruppe 12,7%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,34 [2,29; 4,87]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,46 [1,68; 3,62]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 42,2% der Patienten im Dupilumab-Arm und 17,1% der Patienten im Kontrollarm einen DLQI von 0 oder 1.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 29,9% der Patienten einen DLQI von 0 oder 1, in der Kontrollgruppe 13,0%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,31 [1,31; 4,07]; p-Wert: 0,0039).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 19,0% der Patienten und in der Kontrollgruppe 6,8% der Patienten einen DLQI von 0 oder 1. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 2,81 [0,77; 10,24]; p-Wert: 0,1175). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,86 [0,76; 4,53]; p-Wert: 0,1720). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 31,6% der Patienten einen DLQI von 0 oder 1, im Kontrollarm 17,0% der Patienten.

Tabelle 4-101: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	38 (35,8)	291	37 (12,7)	3,84 [2,27; 6,49], <0,0001 2,82 [1,90; 4,18], <0,0001 23,13 [13,24; 33,03], <0,0001
52 Wochen	89	32 (36,0)	222	38 (17,1)	2,72 [1,56; 4,74], 0,0004 2,10 [1,41; 3,14], 0,0003 18,84 [7,71; 29,97], 0,0009
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	32 (29,9)	108	14 (13,0)	2,86 [1,43; 5,75], 0,0031 2,31 [1,31; 4,07], 0,0039 16,94 [6,20; 27,69], 0,0020
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	3 (13,0)	59	4 (6,8)	2,06 [0,42; 10,03], 0,3698 1,92 [0,47; 7,94], 0,3655 6,26 [-8,92; 21,45], 0,4188
52 Wochen	21	5 (23,8)	53	9 (17,0)	1,53 [0,44; 5,25], 0,5008 1,40 [0,53; 3,70], 0,4944 6,83 [-14,00; 27,66], 0,5206
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab

(RR [95%-KI: 2,82 [1,90; 4,18]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse ebenfalls statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,10 [1,41; 3,14]; p-Wert: 0,0003) zu beobachten.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI: 2,31 [1,31; 4,07]; p-Wert: 0,0039).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu beiden Zeitpunkten sind bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse keine Behandlungsunterschiede zu beobachten (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 1,92 [0,47; 7,94]; p-Wert: 0,3655 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 1,40 [0,53; 3,70]; p-Wert: 0,4944).

Tabelle 4-102: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	38 (35,8)	315	24 (7,6)	28,2 [18,6; 37,8], <0,0001
52 Wochen	89	32 (36,0)	264	24 (9,1)	26,9 [16,3; 37,4], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	32 (29,9)	108	12 (11,1)	18,8 [8,3; 29,3], 0,0007
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	3 (13,0)	61	1 (1,6)	11,4 [-2,7; 25,5], 0,1002
52 Wochen	21	5 (23,8)	59	3 (5,1)	18,7 [-0,3; 37,8], 0,0101
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen der Patienten mit DLQI 0 oder 1 sind Tabelle 4-102 zu entnehmen.

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.

Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

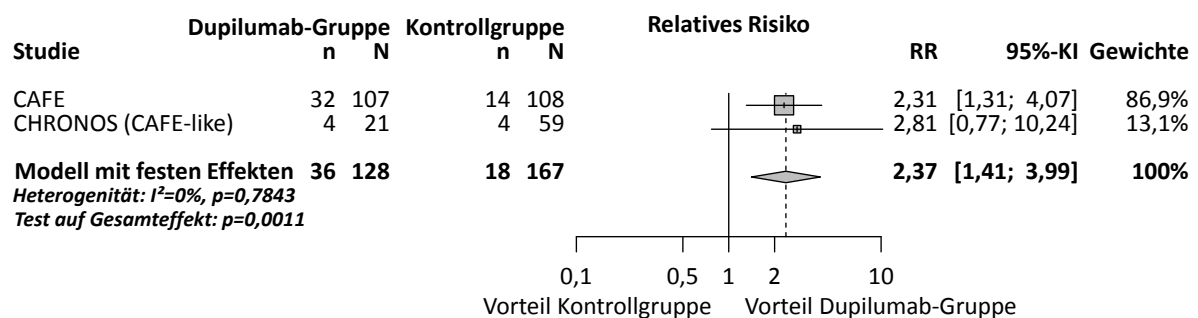


Abbildung 43: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 nach 16 Wochen zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7843$) (Abbildung 43). Die Studie CAFE zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dupilumab und die CAFE-like-Population zeigt einen gleichgerichteten Effekt aber kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,37 [1,41; 3,99]; p-Wert: 0,0011).

Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

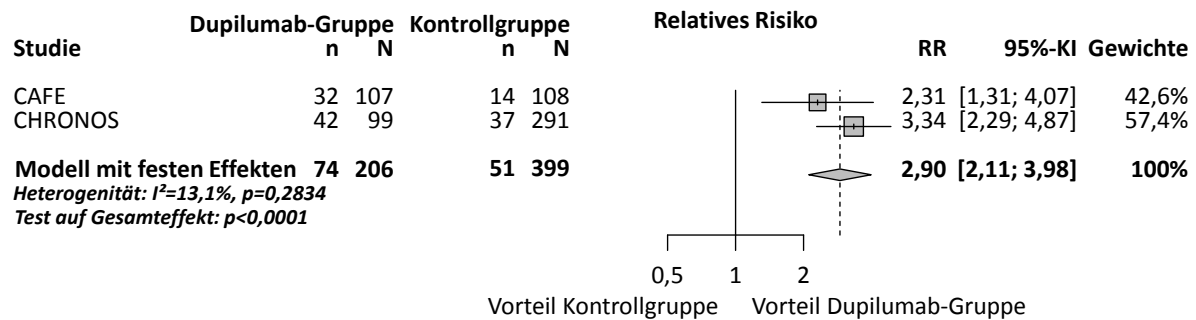


Abbildung 44: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Anteil der Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 nach 16 Wochen zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=13,1\%$, $p=0,2834$) (Abbildung 44). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 2,90 [2,11; 3,98]; p-Wert: $<0,0001$).

4.3.1.3.1.9.2 Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4

Tabelle 4-103: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	99	86 (86,9)	291	193 (66,3)	3,36 [1,79; 6,32], 0,0002 1,31 [1,17; 1,47], <0,0001 20,5 [12,0; 29,1], <0,0001
52 Wochen	83	77 (92,8)	222	162 (73,0)	4,75 [1,97; 11,48], 0,0005 1,27 [1,15; 1,41], <0,0001 19,8 [11,7; 27,9], 0,0002
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	88 (82,2)	108	51 (47,2)	5,18 [2,78; 9,65], <0,0001 1,74 [1,40; 2,17], <0,0001 35,0 [23,1; 46,9], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	21	18 (85,7)	59	40 (67,8)	2,85 [0,75; 10,87], 0,1252 1,26 [0,99; 1,62], 0,0636 17,9 [-1,2; 37,1], 0,0815
52 Wochen	19	19 (100,0)	53	42 (79,2)	10,55 [0,59; 188,32], 0,1090 1,24 [1,06; 1,45], 0,0069 20,8 [9,8; 31,7], 0,0184
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 86,9% der Patienten eine Abnahme des DLQI ≥ 4 , in der Kontrollgruppe 66,3%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,31 [1,17; 1,47]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,27 [1,15; 1,41]; p-Wert: <0,0001). Hier erreichten 92,8% der Patienten im Dupilumab-Arm und 73,0% der Patienten im Kontrollarm eine Abnahme des DLQI ≥ 4 .

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 82,2% der Patienten eine Abnahme des DLQI ≥ 4 , in der Kontrollgruppe 47,2%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,74 [1,40; 2,17]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 erreichten in der Dupilumab-Gruppe 85,7% der Patienten und in der Kontrollgruppe 67,8% der Patienten eine Abnahme des DLQI ≥ 4 . Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,26 [0,99; 1,62]; p-Wert: 0,0636). Zu Woche 52 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,24 [1,06; 1,45]; p-Wert: 0,0069). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 100% der Patienten eine Abnahme des DLQI ≥ 4 , im Kontrollarm 79,2% der Patienten.

Tabelle 4-104: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	81 (76,4)	291	193 (66,3)	1,65 [0,99; 2,74], 0,0558 1,15 [1,01; 1,32], 0,0379 10,09 [0,36; 19,83], 0,0422
52 Wochen	89	68 (76,4)	222	162 (73,0)	1,20 [0,68; 2,12], 0,5335 1,05 [0,91; 1,20], 0,5215 3,43 [-7,15; 14,01], 0,5250
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	85 (79,4)	108	51 (47,2)	4,32 [2,36; 7,88], <0,0001 1,68 [1,35; 2,10], <0,0001 32,22 [20,08; 44,35], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	15 (65,2)	59	40 (67,8)	0,89 [0,32; 2,46], 0,8234 0,96 [0,68; 1,36], 0,8263 -2,58 [-25,41; 20,25], 0,8247
52 Wochen	21	15 (71,4)	53	42 (79,3)	0,65 [0,21; 2,08], 0,4729 0,90 [0,67; 1,22], 0,5025 -7,82 [-30,01; 14,38], 0,4900
<p>1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden) in der Kontrollgruppe</p> <p>2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>3: lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: Differenz: Dupilumab-Placebo, lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab

(RR [95%-KI]: 1,15 [1,01; 1,32]; p-Wert: 0,0379). Zu Woche 52 ist bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse kein Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,05 [0,91; 1,20]; p-Wert: 0,5215).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 bestätigen sich die Ergebnisse der All Observed Values Analyse mit statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95% KI]: 1,68 [1,35; 2,10]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu beiden Zeitpunkten sind bei der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse keine Behandlungsunterschiede zu beobachten (zu Woche 16 RR [95%-KI]: 0,96 [0,68; 1,36]; p-Wert: 0,8263 und zu Woche 52 RR [95%-KI]: 0,90 [0,67; 1,22]; p-Wert: 0,5025).

Tabelle 4-105: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], primäre Analyse mit Non-Responder Imputation für Patienten mit einer Rescue-Behandlung, [Full-Analysis-Set])

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt RD ² (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	106	81 (76,4)	315	129 (41,0)	35,5 [25,7; 45,2], <0,0001
52 Wochen	89	68 (76,4)	264	77 (29,2)	47,2 [36,9; 57,6], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	85 (79,4)	108	42 (38,9)	40,6 [28,6; 52,5], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	23	15 (65,2)	61	24 (39,3)	25,9 [2,9; 48,9], 0,0307
52 Wochen	21	15 (71,4)	59	18 (30,5)	40,9 [18,3; 63,5], 0,0007
1: Non-Responder Imputation für Patienten mit fehlenden Werten oder einer Rescue-Behandlung 2: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz					

Die Ergebnisse der primären Analysen der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 sind Tabelle 4-105 zu entnehmen.

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.

Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

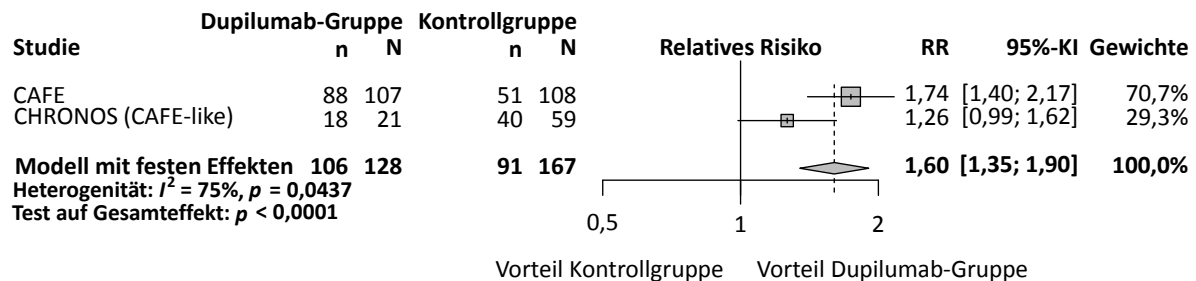


Abbildung 45: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität ($I^2=75,4\%$, $p=0,0437$) (Abbildung 45). Die Studie CAFE zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab und die CAFE-like-Population zeigt einen gleichgerichteten Effekt aber kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,60 [1,35; 1,90]; p-Wert: $<0,0001$).

Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

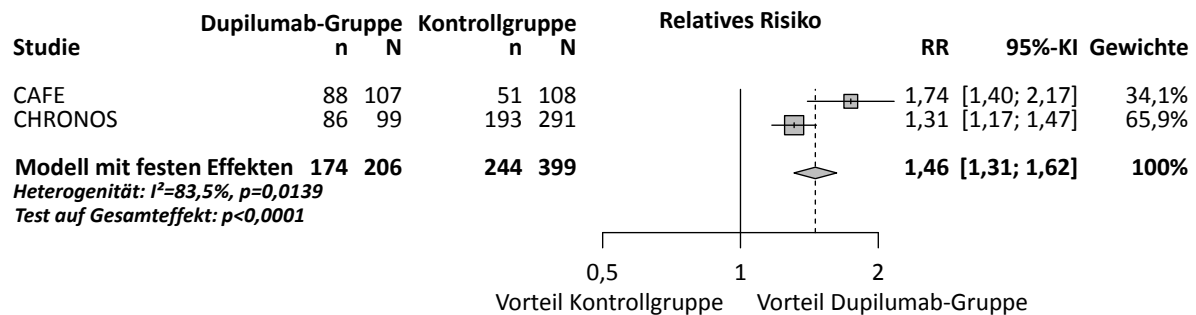


Abbildung 46: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Änderung des DLQI; Responderanalyse zum Kriterium Abnahme des DLQI ≥ 4 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine substanzielle Heterogenität ($I^2=83,5\%$, $p=0,0139$) (Abbildung 46). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 1,46 [1,31; 1,62]; p-Wert: $<0,0001$).

4.3.1.3.1.9.3 Veränderung des DLQI

Tabelle 4-106: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS							
16 Wochen	99	14,4 (7,16)	-10,4 (0,49)	291	14,7 (7,47)	-6,9 (0,29)	-3,5 [-4,62; -2,44], <0,0001 -0,737 [-0,965; -0,509]
52 Wochen	83	15,1 (7,16)	-11,7 (0,52)	222	15,3 (7,50)	-8,0 (0,32)	-3,7 [-4,88; -2,56], <0,0001 -0,811 [-1,063; -0,558]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CAFE							
16 Wochen	107	14,5 (7,63)	-9,5 (0,48)	108	13,2 (7,60)	-4,7 (0,48)	-4,8 [-6,13; -3,49], <0,0001 -0,977 [-1,245; -0,708]

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
CHRONOS (CAFE- like)							
16 Wochen	21	15,8 (6,85)	-10,9 (1,09)	59	17,7 (7,18)	-7,8 (0,65)	-3,1 [-5,7; -0,6], 0,0141 -0,640 [-1,149; -0,131]
52 Wochen	19	15,9 (6,91)	-13,7 (1,30)	53	18,0 (7,28)	-9,7 (0,77)	-4,0 [-6,9, -1,1], 0,0082 -0,737 [-1,279; -0,195]
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI zeigt sich unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -10,4, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -6,9. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,5 [-4,62; -2,44]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,737 [-0,965; -0,509]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -11,7, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -8,0. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,7 [-4,88; -2,56]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,811 [-1,063; -0,558]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -9,5, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,7. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,8 [-6,13; -3,49]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,977 [-1,245; -0,708]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -10,9, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -7,8. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,1 [-5,7; -0,6]; p-Wert: 0,0141) zugunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,640 [-1,149; -0,131]).

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI unter Verwendung der All-Observed Values Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -13,7, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -9,7. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,0 [-6,9; -1,1]; p-Wert: 0,0082), jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,737 [-1,279; -0,195]).

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

Tabelle 4-107: Hochkonservative Analyse¹: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	Auswertungszeit- punkt	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung								
CHRONOS								
16 Wochen	106	14,5 (7,31)	92 / 14	-10,0 (0,50)	291	14,7 (7,47)	-6,9 (0,29)	-3,10 [-4,23; -1,97], <0,0001 -0,62 [-0,85; -0,39]
52 Wochen	89	15,0 (7,32)	71 / 18	-11,4 (0,57)	222	15,3 (7,50)	-8,0 (0,32)	-3,40 [-4,68; -2,12], <0,0001 -0,69 [-0,94; -0,43]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“								
CAFE								
16 Wochen	107	14,5 (7,63)	103 / 4	-9,5 (0,46)	108	13,2 (7,60)	-4,7 (0,48)	-4,80 [-6,10; -3,50], <0,0001 -0,98 [-1,26; -0,70]
CHRONOS (CAFE-like)								
16 Wochen	23	15,26 (7,156)	18 / 5	-10,25 (1,210)	59	17,7 (7,18)	-7,8 (0,65)	-2,45 [-5,14; 0,24], 0,0745 -0,46 [-0,95; 0,02]
52 Wochen	21	15,38 (7,249)	15 / 6	-13,77 (1,606)	53	18,0 (7,28)	-9,7 (0,77)	-4,07 [-7,56; -0,58], 0,0223 -0,66 [-1,17; -0,14]

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

Population Studie Auswertungszeit- punkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert Hedges' g ⁶ [95%-KI]
	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ⁵ (SE)	
1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung in der Dupilumab-Gruppe und All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use in der Kontrollgruppe (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden) 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Lokal berechnet BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI zeigt sich unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -10,0, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -6,9. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,10 [-4,23; -1,97]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,62 [-0,85; -0,39]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 bestätigt sich das Ergebnis der Woche 16 hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI unter Verwendung der hochkonservativen Analyse. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -11,4, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -8,0. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,40 [-4,68; -2,12]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,69 [-0,94; -0,43]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Unter Verwendung der hochkonservativen Analyse zeigt sich zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -9,5, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -4,7. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,80 [-6,10; -3,50]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,98 [-1,26; -0,70]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -10,25, in der Kontrollgruppe zeigt sich im Mittel eine Veränderung um -7,8. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -2,45 [-5,14; 0,24]; p-Wert: 0,0745).

Zu Woche 52 zeigt sich hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI unter Verwendung der hochkonservativen Analyse in der Dupilumab-Gruppe im Mittel eine Veränderung um -13,77, in der Kontrollgruppe beträgt die Veränderung im Mittel -9,7. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,07 [-7,56; -0,58]; p-Wert: 0,0223), jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,66 [-1,17; -0,14]).

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

Tabelle 4-108: Primäre Analyse¹: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue				Placebo BKGRD±Rescue				Behandlungseffekt MWD ⁶ [95%-KI], p-Wert
	Auswertungszeit- punkt	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	Veränderung MW ⁵ (SE)	N ²	MW (SD) zu Baseline	N ³ / N ⁴	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung									
CHRONOS									
16 Wochen	106	14,5 (7,31)	92 / 14	-10,0 (0,50)	315	14,7 (7,37)	187 / 128	-5,8 (0,34)	-4,2 [-5,31; -3,02], <0,0001
52 Wochen	89	15,0 (7,32)	71 / 18	-11,4 (0,57)	264	15,2 (7,35)	101 / 163	-7,2 (0,40)	-4,2 [-5,54; -2,94], <0,0001
Teilpopulation mit „high unmet medical need“									
CAFE									
16 Wochen	107	14,5 (7,63)	103 / 4	-9,5 (0,46)	108	13,2 (7,60)	89 / 19	-4,5 (0,49)	-5,0 [-6,31; -3,74], <0,0001
CHRONOS (CAFE-like)									
16 Wochen	23	15,26 (7,156)	18 / 5	-10,25 (1,210)	61	17,51 (7,143)	34 / 27	-6,34 (0,804)	-3,91 [-6,860; -0,955], 0,0096
52 Wochen	21	15,38 (7,249)	15 / 6	-13,77 (1,606)	59	17,64 (7,196)	22 / 37	-8,19 (1,036)	-5,58 [-9,426; -1,733], 0,0047
<p>1: MI Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung 2: Anzahl der Patienten zu Baseline 3: Anzahl der Patienten ohne Imputation 4: Anzahl der Patienten mit Imputation 5: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren 6: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren BKGRD: Hintergrund (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

Die Ergebnisse der primären Analysen zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des DLQI sind Tabelle 4-108 zu entnehmen.

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.

Veränderung des DLQI (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

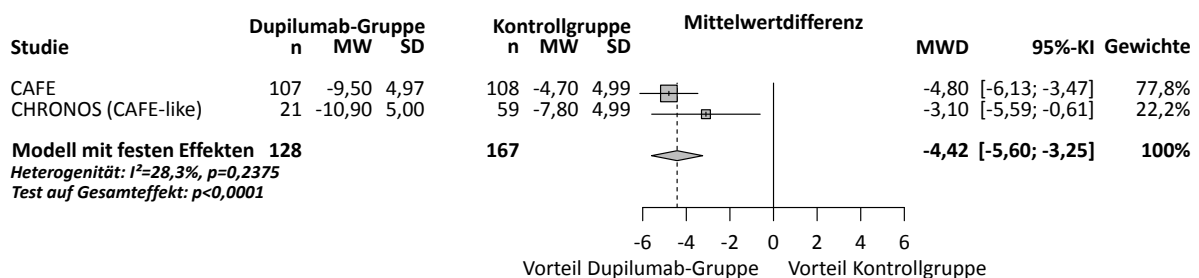


Abbildung 47: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die Veränderung der MWD des DLQI zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=28,3\%$, $p=0,2375$) (Abbildung 47). Die jeweiligen Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -4,42 [-5,60; -3,25]; p-Wert: $<0,0001$).

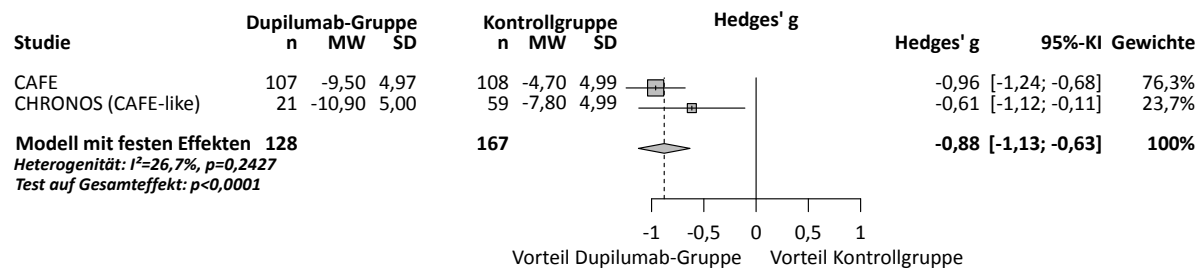


Abbildung 48: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ (Abbildung 48) bei gleichgerichteten Effekten eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=26,7\%$, $p=0,2427$). Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI]: -0,88 [-1,13; -0,63]).

Veränderung des DLQI (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

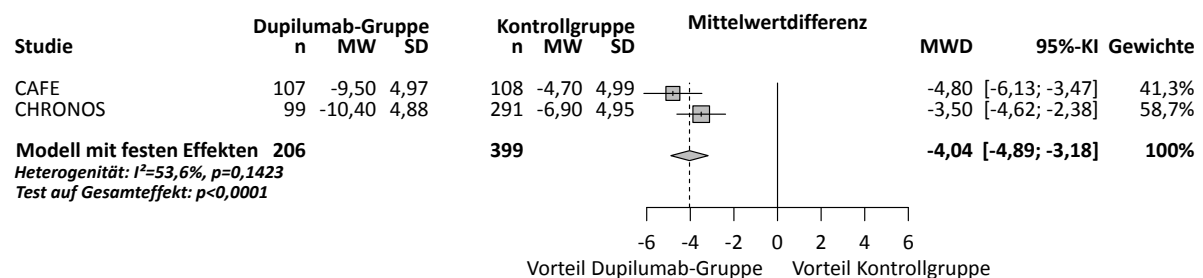


Abbildung 49: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die Veränderung der MWD des DLQI zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine mittelmäßige Heterogenität ($I^2=53,6\%$, $p=0,1423$) (Abbildung 49). Die jeweiligen Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (MWD [95%-KI]: -4,04 [-4,89; -3,18]; p-Wert: <0,0001).

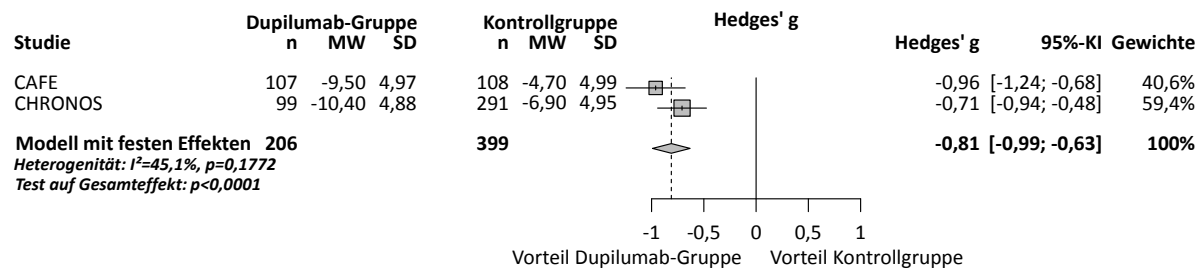


Abbildung 50: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Veränderung des DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE (Abbildung 50) bei gleichgerichteten Effekten eine wahrscheinlich mittelmäßige Heterogenität ($I^2=45,1\%$, $p=0,1772$). Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Hedges' g [95%-KI] -0,81 [-0,99; -0,63]).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der DLQI ist ein standardisierter und validierter patientenberichteter Fragebogen und darüber hinaus eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Die im vorliegenden Dossier verwendeten Operationalisierungen des DLQI sind eindeutig definiert. Daher kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

4.3.1.3.1.10 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
R668-AD-1224 (CHRONOS)	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16 und im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +12 Wochen Follow-up.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild beeinträchtigen den Patienten nicht signifikant in seiner Funktionsweise, sie sind für den Patienten jedoch lästig. Verschreibungspflichtige Medikamente werden nicht zur Linderung der Symptome gebraucht, aber können dem Patienten verschrieben werden. ○ Moderat: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat gehen mit Funktionsbeeinträchtigungen einher, sind aber nicht gesundheitsgefährdend. Sie werden als unangenehm empfunden oder bringen den Patienten in Verlegenheit. Symptombehandlung kann erfolgen. ○ Schwer: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer verursachen eine signifikante Funktionsbeeinträchtigung oder Funktionsunfähigkeit und sind eine deutliche Gefahr für die Gesundheit des Patienten. Symptombehandlung kann erfolgen oder der Patient wird hospitalisiert. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen ○ Abdominale und gastrointestinale Infektionen ○ Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen ○ Opportunistische Infektionen ○ Schwere Infektionen ○ Akute allergische Reaktionen ○ Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome ○ Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]); Anteil der Patienten mit Superinfektionen und Anzahl der Superinfektionen <p>Die Identifizierung und Beurteilung der entsprechenden Hautinfektionen erfolgte vor Datenbankschluss durch den verblindeten Medical Monitor (Blinded Adjudication). Es wurden, abgesehen von dem High Level Term (HLT) „Herpes viral infections“, alle berichteten unerwünschten Ereignisse der SOCs „Infections and Infestations“ und „Skin and Subcutaneous Tissue Disorders“ herangezogen.</p> • Unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als fünf Prozentpunkte ($\geq 5\%$) beträgt; berichtet werden sowohl MedDRA SOC als auch PT, die dieses Kriterium erfüllen. Falls in der Studienpopulation ein Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen besteht, werden die entsprechenden unerwünschten Ereignisse auch für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) dargestellt.
R668-AD-1424 (CAFE)	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild beeinträchtigen den Patienten nicht signifikant in seiner Funktionsweise, sie sind für den Patienten jedoch lästig. Verschreibungspflichtige Medikamente werden nicht zur

<p>Linderung der Symptome gebraucht, aber können dem Patienten verschrieben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Moderat: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat gehen mit Funktionsbeeinträchtigungen einher, sind aber nicht gesundheitsgefährdend. Sie werden als unangenehm empfunden oder bringen den Patienten in Verlegenheit. Symptombehandlung kann erfolgen. ○ Schwer: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer verursachen eine signifikante Funktionsbeeinträchtigung oder Funktionsunfähigkeit und sind eine deutliche Gefahr für die Gesundheit des Patienten. Symptombehandlung kann erfolgen oder der Patient wird hospitalisiert. <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen ○ Abdominale und gastrointestinale Infektionen ○ Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen ○ Opportunistische Infektionen ○ Schwere Infektionen ○ Akute allergische Reaktionen ○ Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome ○ Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]); Anteil der Patienten mit Superinfektionen und Anzahl der Superinfektionen <p>Um ein unabhängiges Vorgehen in Bezug auf Hautinfektionen sicherzustellen, wurde dieser Endpunkt vor Datenbankschluss durch den Sponsor verblindet adjudiziert (Blinded Adjudication).</p> • Unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als fünf Prozentpunkte ($\geq 5\%$) beträgt; berichtet werden sowohl MedDRA SOC als auch PTs die dieses Kriterium erfüllen.
<p>HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class</p>

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

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

Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
R668-AD-1424 (CAFE)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie CHRONOS standardisiert erfasst und mittels MedDRA (Version 18.0) kodiert und klassifiziert. Untersucht wurde jeweils der Anteil der Patienten, die mindestens ein Ereignis innerhalb der ersten 16 Wochen bzw. innerhalb der ersten 52 Wochen hatten. Der 52 Wochen-Zeitraum war definiert als Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +12 Wochen Follow-up, der 16 Wochen-Zeitraum war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Behandlungsdosis und der Studienvisite zu Woche 16. 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. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

R668-AD-1424 (CAFE)

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie CAFE standardisiert erfasst und mittels MedDRA (Version 18.1) kodiert und klassifiziert. Da bis auf zwei Patienten alle Patienten nach Abschluss der 16-wöchigen Behandlungsdauer an der Open-Label-Erweiterungsstudie teilnehmen, erfolgte die Darstellung der unerwünschten Ereignisse zu Woche 16 ohne Follow-up. 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. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Das Verzerrungspotenzial wird für die beiden Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population) und CAFE als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.10.1 Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	81 (73,6)	315	214 (67,9)	1,32 [0,81; 2,14], 0,2648 1,08 [0,95; 1,24], 0,2426 5,70 [-4,01; 15,41], 0,2501
52 Wochen	110	100 (90,9)	315	268 (85,1)	1,75 [0,85; 3,60], 0,1263 1,07 [0,99; 1,15], 0,0834 5,83 [-0,83; 12,49], 0,0862
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	77 (72,0)	108	75 (69,4)	1,13 [0,63; 2,03], 0,6851 1,04 [0,87; 1,23], 0,6851 2,52 [-9,64; 14,68], 0,6849
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	17 (70,8)	61	44 (72,1)	0,94 [0,33; 2,66], 0,9048 0,98 [0,73; 1,33], 0,9057 -1,30 [-22,68; 20,09], 0,9053
52 Wochen	24	22 (91,7)	61	55 (90,2)	1,20 [0,22; 6,41], 0,8311 1,02 [0,88; 1,18], 0,8248 1,50 [-11,84; 14,85], 0,8253
<p>1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 73,6% der Patienten und unter der ZVT bei 67,9% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,08 [0,95; 1,24]; p-Wert: 0,2426). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,07 [0,99; 1,15]; p-Wert: 0,0834). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 90,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 85,1% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 72,0% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 69,4% der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,04 [0,87; 1,23]; p-Wert: 0,6851).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 70,8% der Patienten und unter der ZVT bei 72,1% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,98 [0,73; 1,33]; p-Wert: 0,9057). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,88; 1,18]; p-Wert: 0,8248). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 91,7% der Patienten und im Kontrollarm bei 90,2% der Patienten unerwünschte Ereignisse 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.

Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

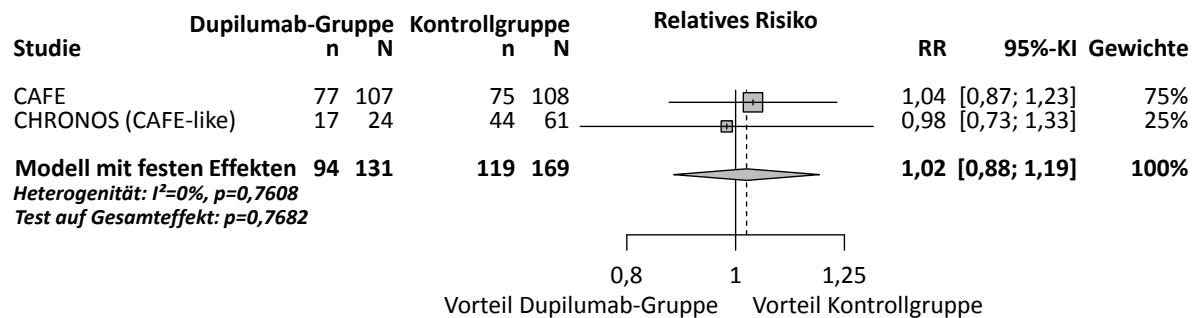


Abbildung 51: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7608$) (Abbildung 51). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,88; 1,19]; p-Wert: 0,7682).

Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

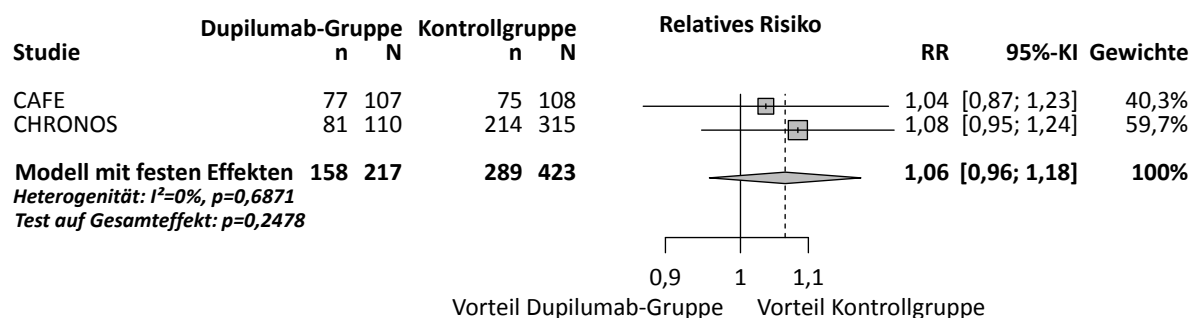


Abbildung 52: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6871$) (Abbildung 52). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils

keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,06 [0,96; 1,18]; p-Wert: 0,2478).

4.3.1.3.1.10.2 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-112: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Schweregrad Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	45 (40,9)	315	93 (29,5)	1,65 [1,05; 2,59], 0,0289 1,39 [1,05; 1,84], 0,0234 11,39 [0,91; 21,86], 0,0332
52 Wochen	110	34 (30,9)	315	76 (24,1)	1,41 [0,87; 2,27], 0,1631 1,28 [0,91; 1,80], 0,1547 6,78 [-3,06; 16,63], 0,1769
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	42 (39,3)	108	28 (25,9)	1,85 [1,03; 3,30], 0,0381 1,51 [1,02; 2,25], 0,0403 13,33 [0,92; 25,73], 0,0353
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	8 (33,3)	61	16 (26,2)	1,41 [0,51; 3,91], 0,5135 1,27 [0,63; 2,57], 0,5053 7,10 [-14,75; 28,96], 0,5240
52 Wochen	24	6 (25,0)	61	9 (14,8)	1,93 [0,60; 6,17], 0,2697 1,69 [0,68; 4,25], 0,2606 10,25 [-9,23; 29,72], 0,3025
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	32 (29,1)	315	110 (34,9)	0,76 [0,48; 1,23], 0,2652 0,83 [0,60; 1,16], 0,2757 -5,83 [-15,82; 4,16], 0,2526
52 Wochen	110	56 (50,9)	315	162 (51,4)	0,98 [0,63; 1,51], 0,9252 0,99 [0,80; 1,22], 0,9254 -0,52 [-11,37; 10,33], 0,9252
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					

Schweregrad Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
16 Wochen	107	30 (28,0)	108	37 (34,3)	0,75 [0,42; 1,33], 0,3253 0,82 [0,55; 1,22], 0,3267 -6,22 [-18,57; 6,13], 0,3235
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	8 (33,3)	61	22 (36,1)	0,89 [0,33; 2,40], 0,8125 0,92 [0,48; 1,78], 0,8142 -2,73 [-25,11; 19,65], 0,8109
52 Wochen	24	13 (54,2)	61	32 (52,5)	1,07 [0,42; 2,76], 0,8871 1,03 [0,67; 1,60], 0,8862 1,71 [-21,84; 25,25], 0,8870
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	4 (3,6)	315	11 (3,5)	1,04 [0,33; 3,35], 0,9437 1,04 [0,34; 3,20], 0,9437 0,14 [-3,90; 4,19], 0,9442
52 Wochen	110	10 (9,1)	315	30 (9,5)	0,95 [0,45; 2,01], 0,8935 0,95 [0,48; 1,89], 0,8936 -0,43 [-6,71; 5,84], 0,8924
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	5 (4,7)	108	10 (9,3)	0,48 [0,16; 1,46], 0,1950 0,50 [0,18; 1,43], 0,1974 -4,59 [-11,36; 2,19], 0,1845
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	1 (4,2)	61	6 (9,8)	0,40 [0,05; 3,50], 0,4065 0,42 [0,05; 3,34], 0,4146 -5,67 [-16,61; 5,27], 0,3099
52 Wochen	24	3 (12,5)	61	14 (23,0)	0,48 [0,12; 1,85], 0,2857 0,54 [0,17; 1,73], 0,3021 -10,45 [-27,37; 6,47], 0,2262
<p>1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Schweregrad mild

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 40,9% der Patienten und unter der ZVT bei 29,5% der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,39 [1,05; 1,84]; p-Wert: 0,0234). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,28 [0,91; 1,80]; p-Wert: 0,1547). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 30,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 24,1% der Patienten milde unerwünschte Ereignisse auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 39,3% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 25,9% der Patienten im Kontrollarm milde unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,51 [1,02; 2,25]; p-Wert: 0,0403).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 33,3% der Patienten und unter der ZVT bei 26,2% der Patienten milde unerwünschte Ereignisse auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,63; 2,57]; p-Wert: 0,5053). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,69 [0,68; 4,25]; p-Wert: 0,2606). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 25,0% der Patienten und im Kontrollarm bei 14,8% der Patienten milde unerwünschte Ereignisse auf.

Schweregrad moderat

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 29,1% der Patienten und unter der ZVT bei 34,9% der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,83 [0,60; 1,16]; p-Wert: 0,2757). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,99 [0,80; 1,22]; p-Wert: 0,9254). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 50,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 51,4% der Patienten moderate unerwünschte Ereignisse auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 traten bei 28,0% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 34,3% der Patienten im Kontrollarm moderate unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,82 [0,55; 1,22]; p-Wert: 0,3267).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 33,3% der Patienten und unter der ZVT bei 36,1% der Patienten moderate unerwünschte Ereignisse auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,92 [0,48; 1,78]; p-Wert: 0,8142). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,03 [0,67; 1,60]; p-Wert: 0,8862). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 54,2% der Patienten und im Kontrollarm bei 52,5% der Patienten moderate unerwünschte Ereignisse auf.

Schweregrad schwer***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 3,6% der Patienten und unter der ZVT bei 3,5% der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,04 [0,34; 3,20]; p-Wert: 0,9437). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,95 [0,48; 1,89]; p-Wert: 0,8936). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 9,1% der Patienten und im Kontrollarm bei 9,5% der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 traten bei 4,7% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 9,3% der Patienten im Kontrollarm schwere unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,50 [0,18; 1,43]; p-Wert: 0,1974).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 4,2% der Patienten und unter der ZVT bei 9,8% der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,42 [0,05; 3,34]; p-Wert: 0,4146). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,54 [0,17; 1,73]; p-Wert: 0,3021). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 12,5% der Patienten und im Kontrollarm bei 23,0% der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse 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.

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

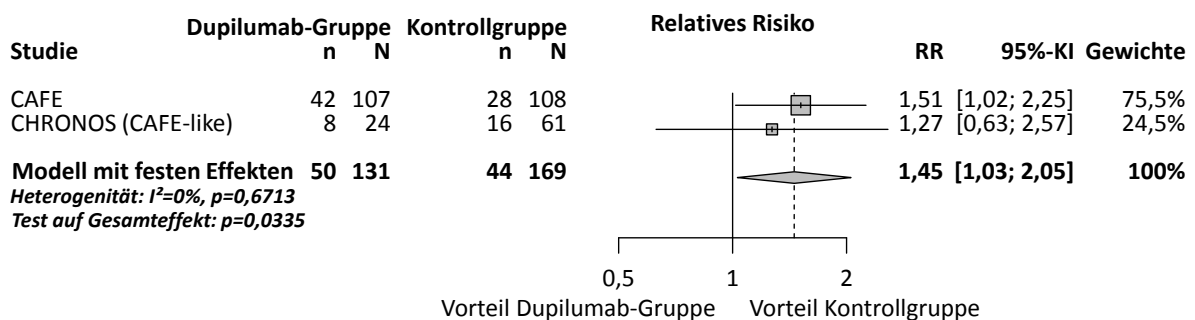


Abbildung 53: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6713$) (Abbildung 53). Für die Studie CAFE zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab. Für die CAFE-like-Population besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Es ergibt sich für die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,45 [1,03; 2,05]; p-Wert: 0,0335).

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

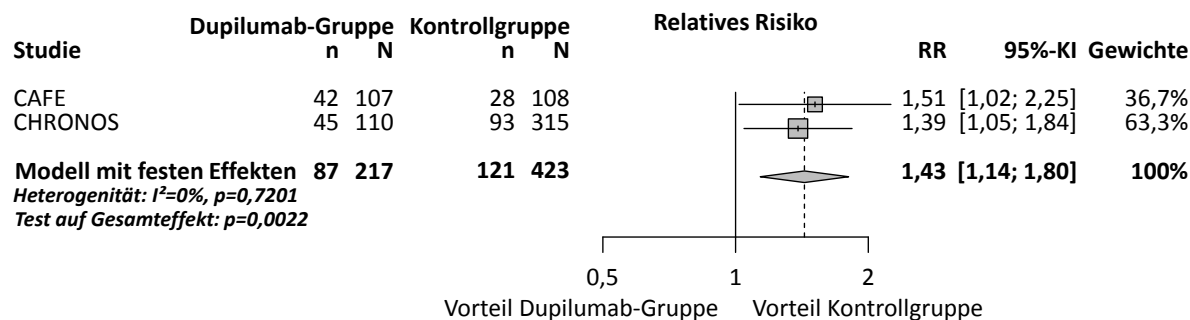


Abbildung 54: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7201$) (Abbildung 54). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Nachteil zuungunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,43 [1,14; 1,80]; p-Wert: 0,0022).

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

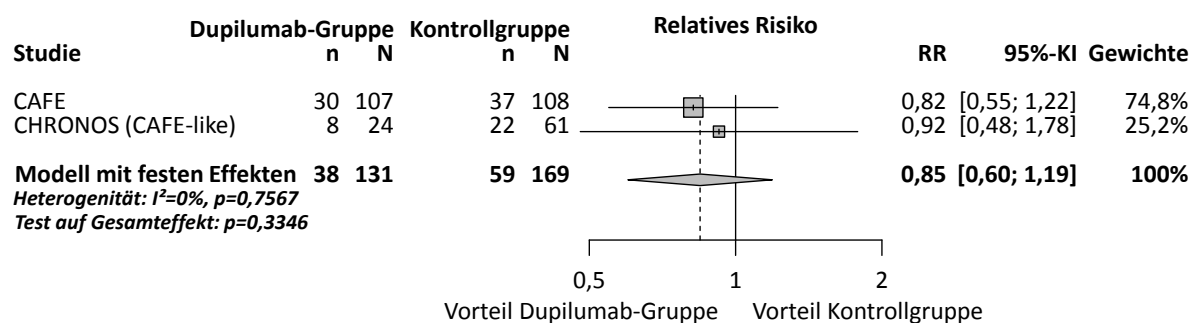


Abbildung 55: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7567$) (Abbildung 55). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keine statistisch signifikanten

Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,60; 1,19]; p-Wert: 0,3346).

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

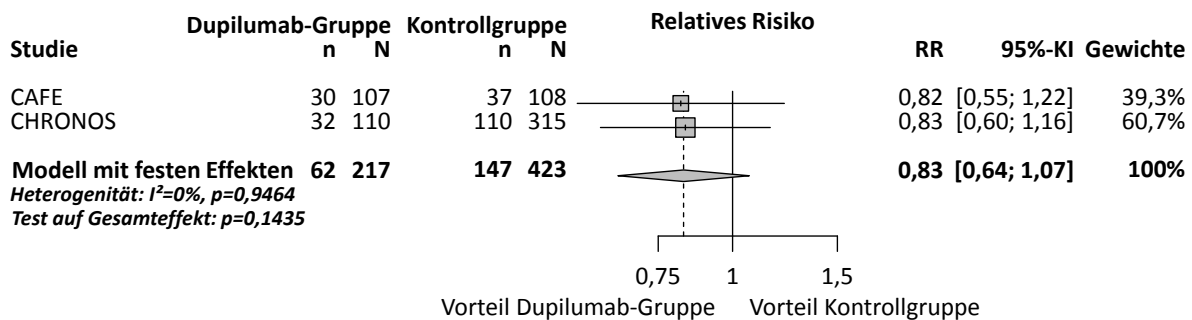


Abbildung 56: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage (I²=0%, p=0,9464) (Abbildung 56). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,83 [0,64; 1,07]; p-Wert: 0,1435).

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

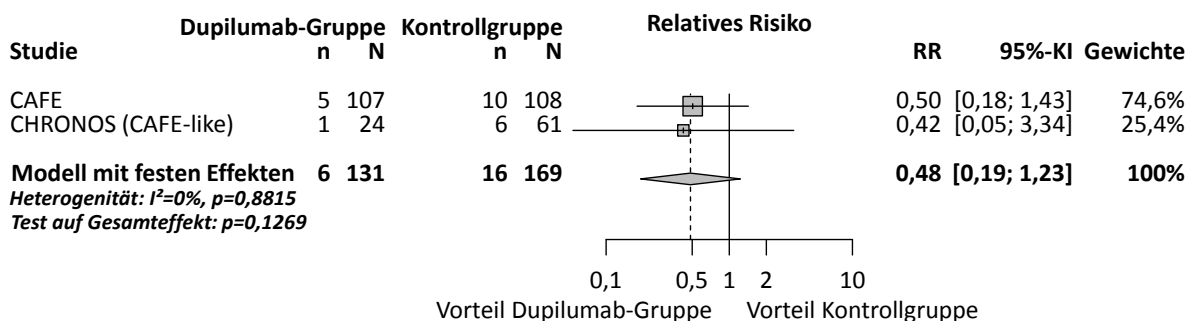


Abbildung 57: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,8815$) (Abbildung 57). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,48 [0,19; 1,23]; p-Wert: 0,1269).

Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

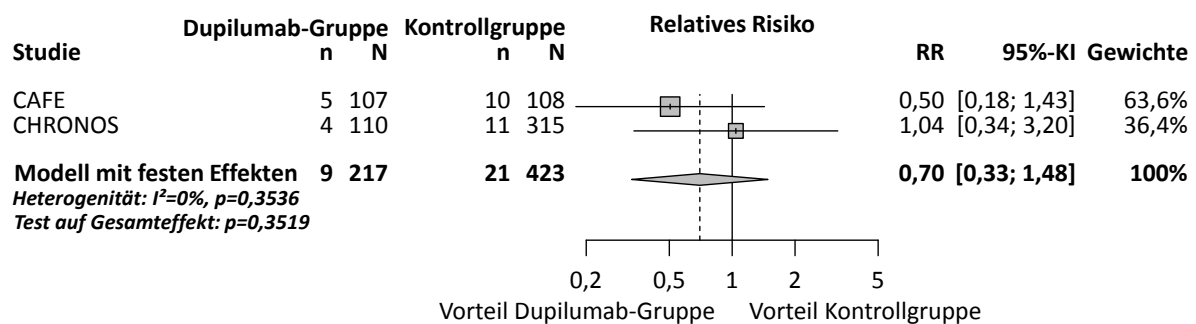


Abbildung 58: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,3536$) (Abbildung 58). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,70 [0,33; 1,48]; p-Wert: 0,3519).

4.3.1.3.1.10.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-113: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	3 (2,7)	315	6 (1,9)	1,44 [0,35; 5,87], 0,6079 1,43 [0,36; 5,63], 0,6073 0,82 [-2,58; 4,22], 0,6352
52 Wochen	110	4 (3,6)	315	20 (6,3)	0,56 [0,19; 1,67], 0,2948 0,57 [0,20; 1,64], 0,2988 -2,71 [-7,13; 1,70], 0,2284
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	2 (1,9)	108	2 (1,9)	1,01 [0,14; 7,30], 0,9925 1,01 [0,14; 7,04], 0,9925 0,02 [-3,60; 3,63], 0,9925
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	2 (8,3)	61	1 (1,6)	5,45 [0,47; 63,19], 0,1747 5,08 [0,48; 53,49], 0,1757 6,69 [-4,81; 18,20], 0,2542
52 Wochen	24	2 (8,3)	61	6 (9,8)	0,83 [0,16; 4,45], 0,8311 0,85 [0,18; 3,91], 0,8317 -1,50 [-14,85; 11,84], 0,8253
<p>1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 2,7% der Patienten und unter der ZVT bei 1,9% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,43 [0,36; 5,63]; p-Wert: 0,6073). Zu Woche 52 besteht kein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,20; 1,64]; p-Wert: 0,2988). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 3,6% der Patienten und im Kontrollarm bei 6,3% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 1,9% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 1,9% der Patienten im Kontrollarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,14; 7,04]; p-Wert: 0,9925).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 8,3% der Patienten und unter der ZVT bei 1,6% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 5,08 [0,48; 53,49]; p-Wert: 0,1757). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,18; 3,91]; p-Wert: 0,8317). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 8,3% der Patienten und im Kontrollarm bei 9,8% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

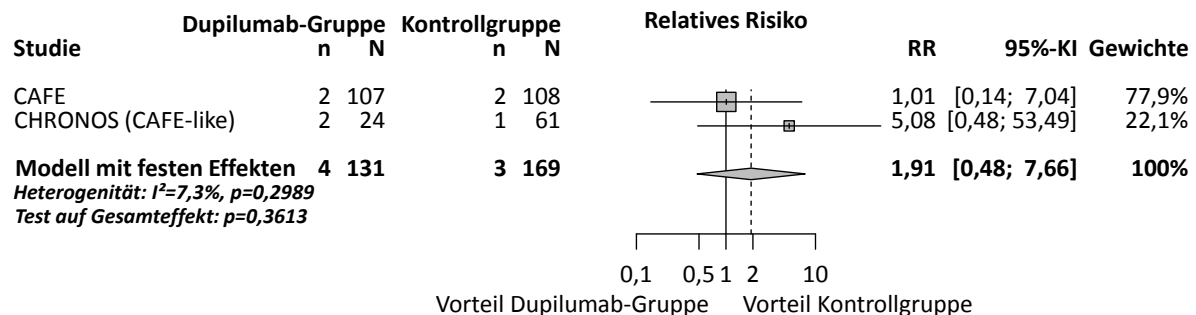


Abbildung 59: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt nach 16 Wochen eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=7,3\%$, $p=0,2989$) (Abbildung 59). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,91 [0,48; 7,66]; p-Wert: 0,3613).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

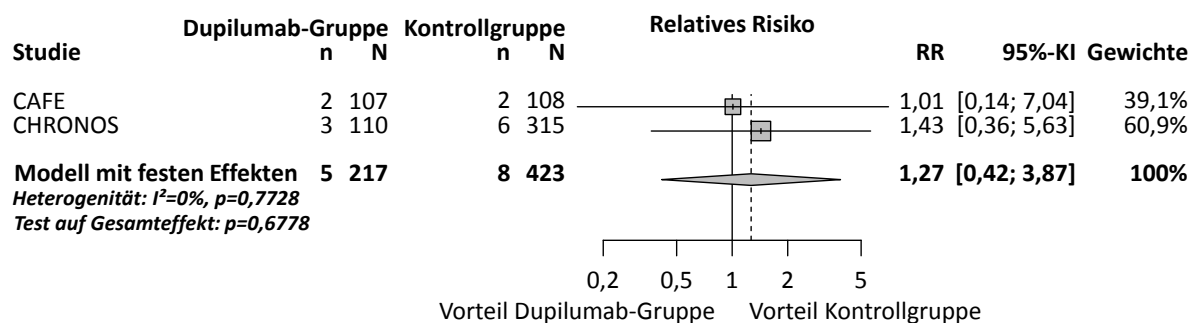


Abbildung 60: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7728$) (Abbildung 60). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils

keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,42; 3,87]; p-Wert: 0,6778).

4.3.1.3.1.10.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Tabelle 4-114: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	15 (4,8)	0,18 [0,02; 1,41], 0,1026 0,19 [0,03; 1,43], 0,1068 -3,85 [-6,80; -0,91], 0,0104
52 Wochen	110	3 (2,7)	315	25 (7,9)	0,33 [0,10; 1,10], 0,0707 0,34 [0,11; 1,12], 0,0755 -5,21 [-9,47; -0,95], 0,0166
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	0 (0,0)	108	1 (0,9)	0,33 [0,01; 8,27], 0,5026 0,34 [0,01; 8,17], 0,5032 -0,93 [-3,46; 1,61], 0,4739
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	1 (4,2)	61	2 (3,3)	1,28 [0,11; 14,84], 0,8421 1,27 [0,12; 13,37], 0,8418 0,89 [-8,27; 10,05], 0,8493
52 Wochen	24	2 (8,3)	61	4 (6,6)	1,30 [0,22; 7,58], 0,7740 1,27 [0,25; 6,49], 0,7732 1,78 [-10,91; 14,46], 0,7837
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 0,9% der Patienten und unter der ZVT bei 4,8% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,19 [0,03; 1,43]; p-Wert: 0,1068). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 1,12]; p-Wert: 0,0755). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 2,7% der Patienten und im Kontrollarm bei 7,9% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei keinem der Patienten im Dupilumab-Arm und bei einem (0,9%) der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 4,2% der Patienten und unter der ZVT bei 3,3% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,12; 13,37]; p-Wert: 0,8418). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,25; 6,49]; p-Wert: 0,7732). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 8,3% der Patienten und im Kontrollarm bei 6,6% der Patienten unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, 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.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

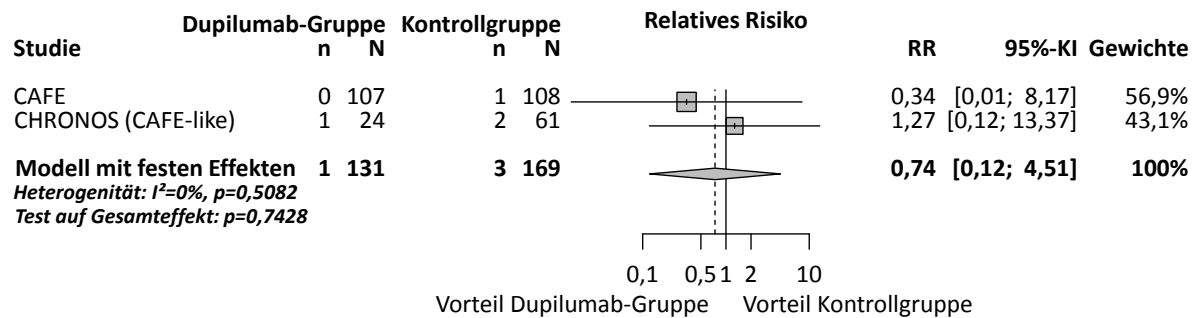


Abbildung 61: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,5082$) (Abbildung 61). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,74 [0,12; 4,51]; p-Wert: 0,7428).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

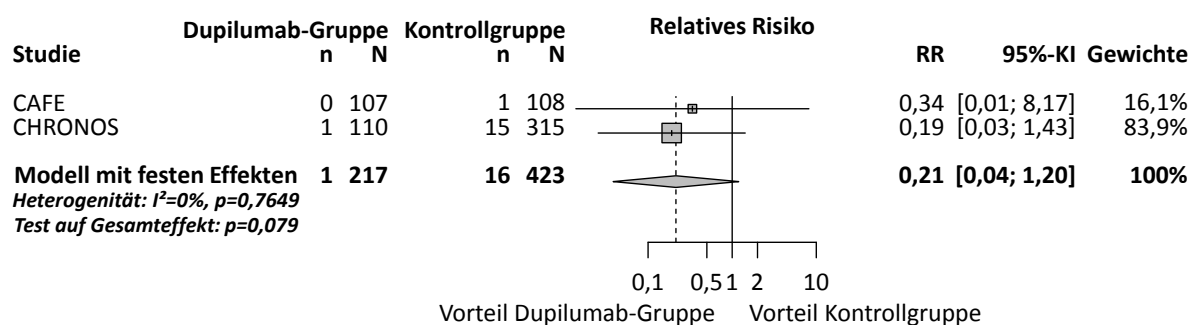


Abbildung 62: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zeigt nach 16 Wochen

eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7649$) (Abbildung 62). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,21 [0,04; 1,20]; p-Wert: 0,0790).

4.3.1.3.1.10.5 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

Aufgrund des sehr geringen Auftretens von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse werden diese für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) (Teilpopulation mit „high unmet medical need“) nicht dargestellt. Nur Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]) traten häufiger auf und werden deshalb auch für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) (Teilpopulation mit „high unmet medical need“) dargestellt.

UESI - Infektionen die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen

Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹ OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	0 (0,0)	8,64 [0,35; 213,75], 0,1876 8,54 [0,35; 208,12], 0,1880 0,91 [-1,28; 3,10], 0,4163
52 Wochen	110	2 (1,8)	315	3 (1,0)	1,93 [0,32; 11,68], 0,4761 1,91 [0,32; 11,28], 0,4755 0,87 [-1,85; 3,58], 0,5323
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	1 (0,9)	108	0 (0,0)	3,06 [0,12; 75,87], 0,4954 3,03 [0,12; 73,51], 0,4960 0,93 [-1,61; 3,48], 0,4718
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei einem (0,9%) Patienten und unter der ZVT bei keinem der Patienten Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen, auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 8,54 [0,35; 208,12]; p-Wert: 0,1880). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,91 [0,32; 11,28]; p-Wert: 0,4755). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 1,8% der Patienten und im Kontrollarm bei 1,0% der Patienten Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen, auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 0,9% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei keinem der Patienten im Kontrollarm Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen, auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 3,03 [0,12; 73,51]; p-Wert: 0,4960).

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.

UESI - Infektionen die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

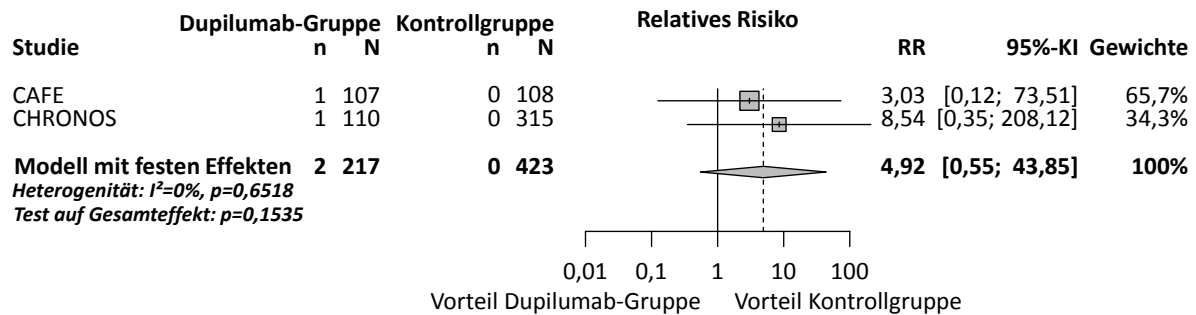


Abbildung 63: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - Infektionen die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen, zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6518$) (Abbildung 63). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 4,92 [0,55; 43,85]; p-Wert: 0,1535).

UESI - Infektionen die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen

Tabelle 4-116: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Infektionen die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	2 (0,6)	0,57 [0,03; 11,91], 0,7152 0,57 [0,03; 11,77], 0,7155 -0,63 [-2,22; 0,95], 0,4318
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,47 [0,06; 3,97], 0,4899 0,48 [0,06; 3,92], 0,4912 -1,00 [-3,32; 1,33], 0,4021
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	0 (0,0)	108	1 (0,9)	0,33 [0,01; 8,27], 0,5026 0,34 [0,01; 8,17], 0,5032 -0,93 [-3,46; 1,61], 0,4739
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei keinem der Patienten und unter der ZVT bei 0,6% der Patienten Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,03; 11,77]; p-Wert: 0,7155). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,92]; p-Wert: 0,4912). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 0,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 1,9% der Patienten Infektionen, die länger als zwei

Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei keinem der Patienten im Dupilumab-Arm und bei einem (0,9%) Patienten im Kontrollarm Infektionen auf, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden mussten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

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.

UESI - Infektionen die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

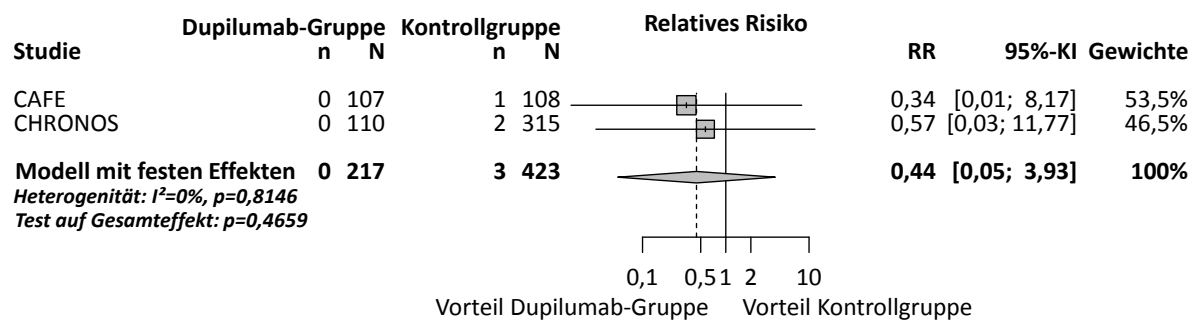


Abbildung 64: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI – Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I²=0%, p=0,8146) (Abbildung 64). Die

Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 0,44 [0,05; 3,93]; p-Wert: 0,4659).

UESI - opportunistische Infektionen

Tabelle 4-117: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, opportunistische Infektionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,47 [0,06; 3,97], 0,4899 0,48 [0,06; 3,92], 0,4912 -1,00 [-3,32; 1,33], 0,4021
52 Wochen	110	2 (1,8)	315	11 (3,5)	0,51 [0,11; 2,35], 0,3885 0,52 [0,12; 2,31], 0,3909 -1,67 [-4,89; 1,54], 0,3077
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	0 (0,0)	108	1 (0,9)	0,33 [0,01; 8,27], 0,5026 0,34 [0,01; 8,17], 0,5032 -0,93 [-3,46; 1,61], 0,4739
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 0,9% der Patienten und unter der ZVT bei 1,9% der Patienten opportunistische Infektionen auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,92]; p-Wert: 0,4912). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,52 [0,12; 2,31]; p-Wert: 0,3909). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 1,8% der Patienten und im Kontrollarm bei 3,5% der Patienten opportunistische Infektionen auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei keinem der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 0,9% der Patienten unter der ZVT opportunistische Infektionen auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

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.

UESI - opportunistische Infektionen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

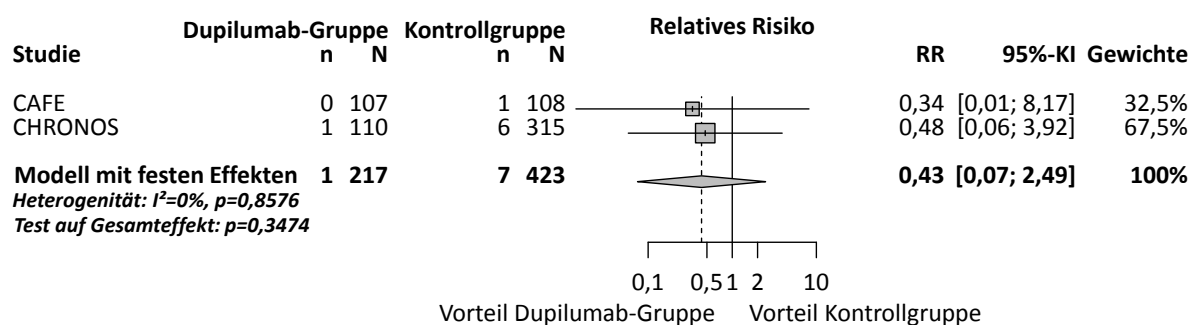


Abbildung 65: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - opportunistische Infektionen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für opportunistische Infektionen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (I²=0%, p=0,8576) (Abbildung 65). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied

zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 0,43 [0,07; 2,49]; p-Wert: 0,3474).

UESI - schwere Infektionen

Tabelle 4-118: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwere Infektionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	2 (0,6)	0,57 [0,03; 11,91], 0,7152 0,57 [0,03; 11,77], 0,7155 -0,63 [-2,22; 0,95], 0,4318
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	5 (1,6)	0,26 [0,01; 4,66], 0,3569 0,26 [0,01; 4,64], 0,3588 -1,59 [-3,49; 0,32], 0,1025
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	1 (0,9)	108	0 (0,0)	3,06 [0,12; 75,87], 0,4954 3,03 [0,12; 73,51], 0,4960 0,93 [-1,61; 3,48], 0,4718
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei keinem der Patienten und unter der ZVT bei 0,6% der Patienten schwere Infektionen auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,03; 11,77]; p-Wert: 0,7155). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,26 [0,01; 4,64];

p-Wert: 0,3588). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei keinem der Patienten und im Kontrollarm bei 1,6% der Patienten schwere Infektionen auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei einem (0,9%) der Patienten im Dupilumab-Arm und bei keinem der Patienten unter der ZVT schwere Infektionen auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 3,03 [0,12; 73,51]; p-Wert: 0,4960).

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.

UESI - schwere Infektionen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

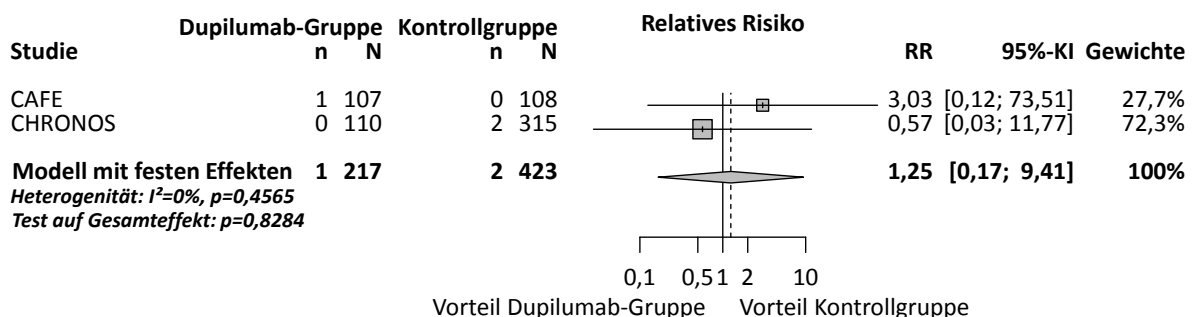


Abbildung 66: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - schwere Infektionen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für schwere Infektionen zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,4565$) (Abbildung 66). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 1,25 [0,17; 9,41]; p-Wert: 0,8284).

UESI - akute allergische Reaktionen

Tabelle 4-119: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, akute allergische Reaktionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	1 (0,3)	0,95 [0,04; 23,46], 0,9743 0,95 [0,04; 23,12], 0,9743 -0,32 [-1,78; 1,14], 0,6696
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	1 (0,3)	0,95 [0,04; 23,46], 0,9743 0,95 [0,04; 23,12], 0,9743 -0,32 [-1,78; 1,14], 0,6696
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	0 (0,0)	108	1 (0,9)	0,33 [0,01; 8,27], 0,5026 0,34 [0,01; 8,17], 0,5032 -0,93 [-3,46; 1,61], 0,4739
<p>1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei keinem der Patienten und unter der ZVT bei 0,3% der Patienten akute allergische Reaktionen auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei keinem der Patienten und im Kontrollarm bei 0,3% der Patienten akute allergische Reaktionen auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“**CAFE**

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei keinem der Patienten im Dupilumab-Arm und bei einem (0,9%) Patient unter der ZVT akute allergische Reaktionen auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

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.

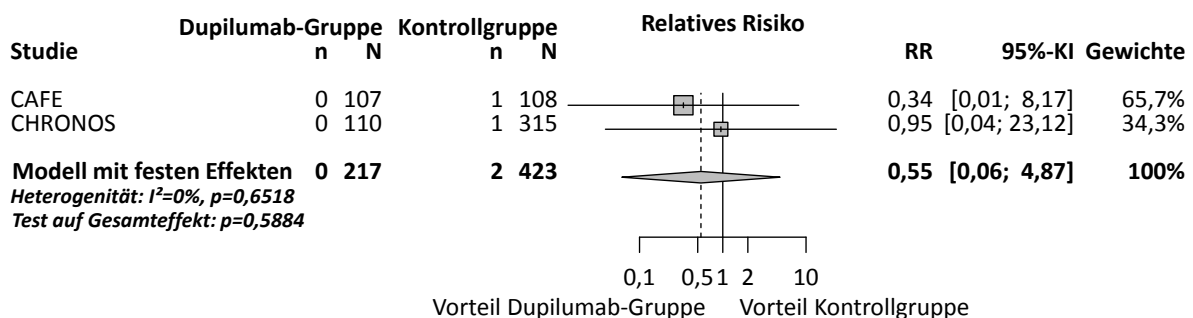
UESI - akute allergische Reaktionen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

Abbildung 67: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für UESI - akute allergische Reaktionen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für akute allergische Reaktionen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6518$) (Abbildung 67). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 0,55 [0,06; 4,87]; p-Wert: 0,5884).

UESI - Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome

Tabelle 4-120: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	1 (0,3)	0,95 [0,04; 23,46], 0,9743 0,95 [0,04; 23,12], 0,9743 -0,32 [-1,78; 1,14], 0,6696
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Gesamtpopulation gemäß Zulassung**CHRONOS**

Zu Woche 16 traten bei keinem Patienten Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome auf. Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“**CAFE**

Zu Woche 16 traten bei keinem Patienten Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome 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.

Für den Endpunkt UESI - Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T Zell-Lymphome wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Es traten keine Ereignisse in der Studie CAFE auf; die Berechnung des relativen Effektschätzers war hier nicht möglich.

UESI - Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])

Tabelle 4-121: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
52 Wochen ⁵	110	12 (10,9)	315	56 (17,8)	0,57 [0,29; 1,10], 0,0940 0,61 [0,34; 1,10], 0,1015 -6,9 [-14,1; 0,3], 0,0925
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	2 (1,9)	108	9 (8,3)	0,21 [0,04; 0,99], 0,0491 0,22 [0,05; 1,01], 0,0521 -6,5 [-12,27; -0,65], 0,0319
CHRONOS (CAFE-like)					
52 Wochen	24	4 (16,7)	61	10 (16,4)	1,02 [0,29; 3,63], 0,9756 1,02 [0,35; 2,93], 0,9756 0,3 [-17,3; 17,8], 0,8459

1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation
3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation
4: Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) wird das KI mit der exakten Methode berechnet
5: ohne 12 Wochen Follow-up (mit 12 Wochen Follow-up traten im Dupilumab-Arm bei 14 Patienten und im Kontrollarm bei 58 Patienten Superinfektionen auf)
BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm bei 10,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 17,8% der Patienten Superinfektionen auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,61 [0,34; 1,10]; p-Wert: 0,1015).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 1,9% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 8,3% der Patienten im Kontrollarm Superinfektionen auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,22 [0,05; 1,01]; p-Wert: 0,0521).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten im Dupilumab-Arm zu Woche 52 bei 16,7% der Patienten und im Kontrollarm bei 16,4% der Patienten Superinfektionen auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,35; 2,93]; p-Wert: 0,9756).

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

Es lagen keine Daten für die CHRONOS Studie zu Woche 16 vor, daher wurde für den Endpunkt UESI - Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]) keine Meta-Analyse durchgeführt.

UESI - Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])

Tabelle 4-122: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt Rate Ratio ¹ [95%-KI], p-Wert
	N	n	PY	N	n	PY	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung							
CHRONOS 52 Wochen	110	15	100,4	315	80	280,4	0,52 [0,273; 0,990], 0,0467
Teilpopulation mit „high unmet medical need“							
CAFE 16 Wochen	107	2	33,2	108	10	33,6	0,20 [0,044; 0,943], 0,0418
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	24	4	21,6	61	11	56,6	- [-; -], -
1: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52; Behandlung Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren BKGRD: Hintergrund (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Superinfektionen; N: Anzahl der Patienten; PY: Patientenjahre; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Gesamtpopulation gemäß Zulassung***CHRONOS***

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 15 und im Kontrollarm 80 Superinfektionen auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,52 [0,273; 0,990]; p-Wert: 0,0467).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 traten im Dupilumab-Arm zwei und im Kontrollarm zehn Superinfektionen auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,20 [0,044; 0,943]; p-Wert: 0,0418).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm vier und im Kontrollarm elf Superinfektionen auf. Da für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) das Negativ-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird kein Vergleich dargestellt.

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

Es lagen keine Daten für die CHRONOS Studie zu Woche 16 vor, daher wurde für den Endpunkt UESI - Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]) keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.10.6 Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und PT atopische Dermatitis

Tabelle 4-123: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und PT atopische Dermatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	20 (18,2)	315	110 (34,9)	0,41 [0,24; 0,71], 0,0013 0,52 [0,34; 0,80], 0,0026 -16,74 [-25,66; -7,81], 0,0002
52 Wochen	110	50 (45,5)	315	180 (57,1)	0,62 [0,40; 0,97], 0,0349 0,80 [0,63; 0,997], 0,0471 -11,69 [-22,48; -0,90], 0,0338
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	6 (25,0)	61	25 (41,0)	0,48 [0,17; 1,38], 0,1729 0,61 [0,29; 1,30], 0,1998 -15,98 [-37,25; 5,29], 0,1408
52 Wochen	24	13 (54,2)	61	39 (63,9)	0,67 [0,26; 1,74], 0,4068 0,85 [0,56; 1,28], 0,4319 -9,77 [-33,06; 13,53], 0,4111
PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	12 (10,9)	315	84 (26,7)	0,34 [0,18; 0,64], 0,0010 0,41 [0,23; 0,72], 0,0019 -15,76 [-23,36; -8,16], <0,0001
52 Wochen	110	40 (36,4)	315	161 (51,1)	0,55 [0,35; 0,85], 0,0081 0,71 [0,54; 0,93], 0,0134 -14,75 [-25,30; -4,20], 0,0061

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	8 (7,5)	108	16 (14,8)	0,46 [0,19; 1,14], 0,0932 0,50 [0,23; 1,13], 0,0961 -7,34 [-15,69; 1,01], 0,0850
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	5 (20,8)	61	21 (34,4)	0,50 [0,16; 1,53], 0,2259 0,61 [0,26; 1,42], 0,2487 -13,59 [-33,75; 6,56], 0,1862
52 Wochen	24	13 (54,2)	61	36 (59,0)	0,82 [0,32; 2,12], 0,6840 0,92 [0,60; 1,40], 0,6913 -4,85 [-28,30; 18,60], 0,6852
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 wurden im Dupilumab-Arm bei 18,2% der Patienten und im Kontrollarm bei 34,9% der Patienten Ereignisse berichtet, die unter der MedDRA SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zusammengefasst wurden. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,80]; p-Wert: 0,0026). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,80 [0,63; 0,997]; p-Wert: 0,0471). Zu diesem Zeitpunkt trat im Dupilumab-Arm bei 45,5% der Patienten und im Kontrollarm bei 57,1% der Patienten mindestens ein Ereignis aus der MedDRA SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CHRONOS (CAFE-like)*

In der CAFE-like-Population wurde zu Woche 16 unter Dupilumab bei 25,0% der Patienten und unter der ZVT bei 41,0% der Patienten mindestens ein Ereignis berichtet, dass unter der MedDRA SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zusammengefasst wurde. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,61 [0,29; 1,30]; p-Wert: 0,1998). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,56; 1,28]; p-Wert: 0,4319). Zu diesem Zeitpunkt trat im Dupilumab-Arm bei 54,2% der Patienten und im Kontrollarm bei 63,9% der Patienten mindestens ein Ereignis aus der MedDRA SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf.

PT Atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Bis Woche 16 berichteten 10,9% der Patienten unter Dupilumab Ereignisse, die als atopische Dermatitis (PT) kodiert wurden, im Vergleichsarm war das bei 26,7% der Patienten der Fall. Als "atopische Dermatitis" wurden typischerweise Ereignisse kodiert, die als eine Verschlechterung bzw. eine Exazerbation berichtet wurden. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,41 [0,23; 0,72]; p-Wert: 0,0019). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p-Wert: 0,0134). Zu diesem Zeitpunkt trat im Dupilumab-Arm bei 36,4% der Patienten und im Kontrollarm bei 51,1% der Patienten mindestens ein Ereignis auf, das als atopische Dermatitis (PT) kodiert wurde.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Atopische Dermatitis (PT) wurde in der Studie CAFE zu Woche 16 bei 7,5% der Patienten unter Dupilumab berichtet und bei 14,8% der Patienten im Kontrollarm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,23; 1,13]; p-Wert: 0,0961).

CHRONOS (CAFE-like)

Atopische Dermatitis (PT) wurde in der CAFE-like-Population im Dupilumab-Arm zu Woche 16 bei 20,8% der Patienten und im Kontrollarm bei 34,4% der Patienten berichtet. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,61 [0,26; 1,42]; p-Wert: 0,2487). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,40]; p-Wert: 0,6913). Zu

diesem Zeitpunkt wurde im Dupilumab-Arm bei 54,2% der Patienten und im Kontrollarm bei 59,0% der Patienten mindestens ein Ereignis berichtet, das als atopische Dermatitis (PT) kodiert wurde.

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.

PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

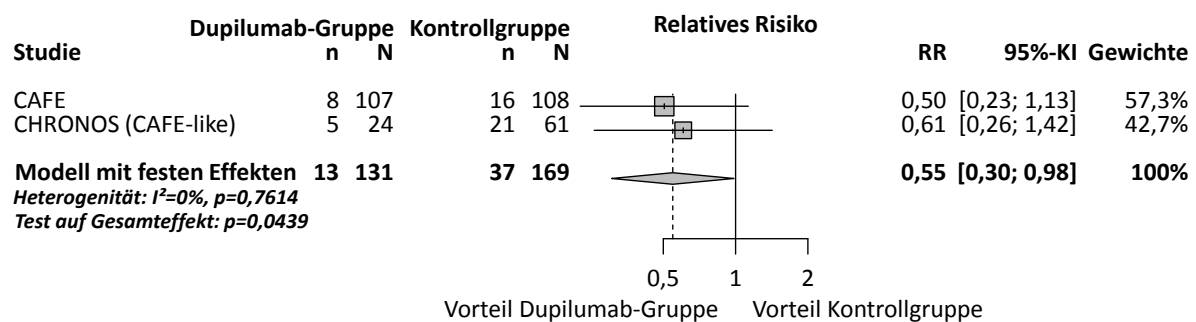


Abbildung 68: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,7614$) (Abbildung 68). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 0,55 [0,30; 0,98]; p-Wert: 0,0439).

PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

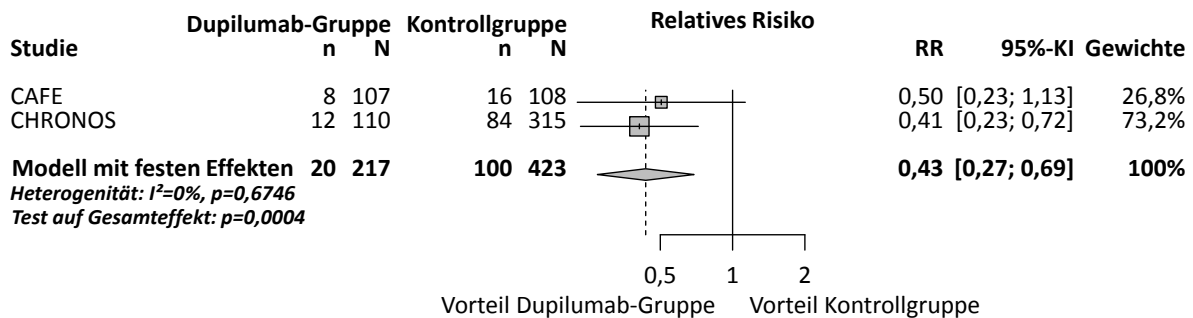


Abbildung 69: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6746$) (Abbildung 69). Die CHRONOS-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab, die CAFE-Studie zeigt bei gleichem Trend kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 0,43 [0,27; 0,69]; p-Wert: 0,0004).

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Augenerkrankungen und PT allergische Konjunktivitis

Tabelle 4-124: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Augenerkrankungen und PT allergische Konjunktivitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
SOC Augenerkrankungen					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	23 (20,9)	315	19 (6,0)	4,12 [2,14; 7,91], <0,0001 3,47 [1,97; 6,11], <0,0001 14,88 [6,84; 22,92], 0,0003
52 Wochen	110	34 (30,9)	315	46 (14,6)	2,62 [1,57; 4,36], 0,0002 2,12 [1,44; 3,12], 0,0001 16,31 [6,83; 25,78], 0,0007
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	21 (19,6)	108	15 (13,9)	1,51 [0,73; 3,12], 0,2619 1,41 [0,77; 2,59], 0,2636 5,74 [-4,22; 15,70], 0,2588
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	7 (29,2)	61	10 (16,4)	2,10 [0,69; 6,38], 0,1906 1,78 [0,77; 4,13], 0,1802 12,77 [-7,65; 33,19], 0,2202
52 Wochen	24	7 (29,2)	61	14 (23,0)	1,38 [0,48; 4,00], 0,5507 1,27 [0,59; 2,76], 0,5443 6,22 [-14,81; 27,24], 0,5623
PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	7 (6,4)	315	10 (3,2)	2,07 [0,77; 5,59], 0,1496 2,00 [0,78; 5,14], 0,1476 3,19 [-1,77; 8,14], 0,2072
52 Wochen	110	13 (11,8)	315	19 (6,0)	2,09 [0,99; 4,38], 0,0518 1,96 [1,001; 3,83], 0,0495 5,79 [-0,79; 12,37], 0,0848

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	16 (15,0)	108	7 (6,5)	2,54 [0,999; 6,44], 0,0503 2,31 [0,99; 5,38], 0,0531 8,47 [0,27; 16,67], 0,0428
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	1 (4,2)	61	5 (8,2)	0,49 [0,05; 4,40], 0,5217 0,51 [0,06; 4,13], 0,5266 -4,03 [-14,58; 6,52], 0,4540
52 Wochen	24	3 (12,5)	61	6 (9,8)	1,31 [0,30; 5,72], 0,7200 1,27 [0,35; 4,68], 0,7185 2,66 [-12,53; 17,86], 0,7312
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

SOC Augenerkrankungen

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 20,9% der Patienten und unter der ZVT bei 6,0% der Patienten Augenerkrankungen (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 3,47 [1,97; 6,11]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 2,12 [1,44; 3,12]; p-Wert: 0,0001). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 30,9% der Patienten und im Kontrollarm bei 14,6% der Patienten Augenerkrankungen (SOC) auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 19,6% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 13,9% der Patienten im Kontrollarm Augenerkrankungen (SOC) auf. Es zeigt sich kein

statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,41 [0,77; 2,59]; p-Wert: 0,2636).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 29,2% der Patienten und unter der ZVT bei 16,4% der Patienten Augenerkrankungen (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,78 [0,77; 4,13]; p-Wert: 0,1802). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,59; 2,76], p-Wert: 0,5443). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 29,2% der Patienten und im Kontrollarm bei 23,0% der Patienten Augenerkrankungen (SOC) auf.

PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Allergische Konjunktivitis (PT) trat zu Woche 16 unter Dupilumab bei 6,4% der Patienten und unter der ZVT bei 3,2% der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 2,00 [0,78; 5,14]; p-Wert: 0,1476). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,96 [1,001; 3,83]; p-Wert: 0,0495). Zu diesem Zeitpunkt trat im Dupilumab-Arm bei 11,8% der Patienten und im Kontrollarm bei 6,0% der Patienten allergische Konjunktivitis (PT) auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Allergische Konjunktivitis (PT) trat in der Studie CAFE zu Woche 16 bei 15,0% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 6,5% der Patienten im Kontrollarm auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 2,31 [0,99; 5,38]; p-Wert: 0,0531).

CHRONOS (CAFE-like)

Allergische Konjunktivitis (PT) trat in der CAFE-like-Population unter Dupilumab zu Woche 16 bei 4,2% der Patienten und unter der ZVT bei 8,2% der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,06; 4,13]; p-Wert: 0,5266). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,35; 4,68]; p-Wert: 0,7185). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 12,5% der Patienten und im Kontrollarm bei 9,8% der Patienten allergische Konjunktivitis (PT) 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.

SOC Augenerkrankungen (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

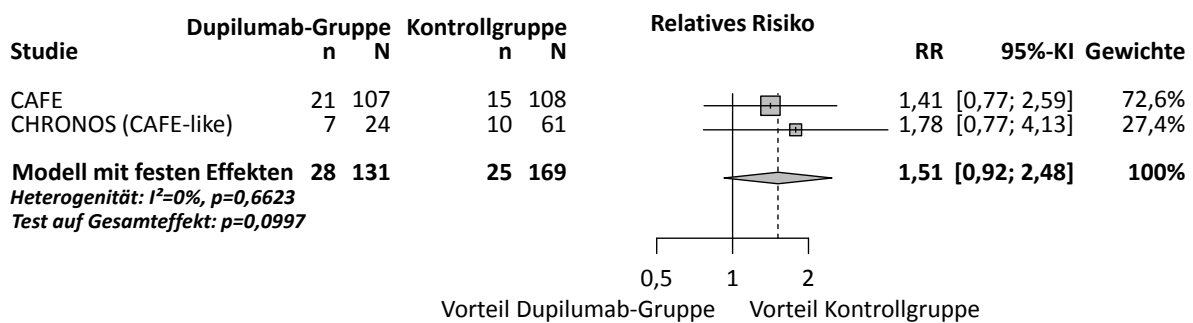


Abbildung 70: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die SOC Augenerkrankungen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,6623$) (Abbildung 70). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 1,51 [0,92; 2,48]; p-Wert: 0,0997).

SOC Augenerkrankungen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

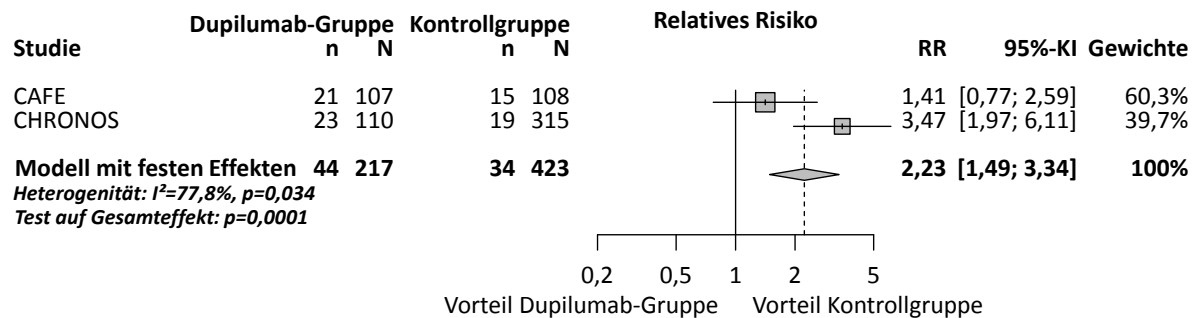


Abbildung 71: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die SOC Augenerkrankungen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten substantielle Heterogenität ($I^2=77,8\%$, $p=0,0340$) (Abbildung 71). Die CHRONOS-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Dupilumab, die CAFE-Studie zeigt bei gleichem Trend kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,23 [1,49; 3,34]; p-Wert: 0,0001).

PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

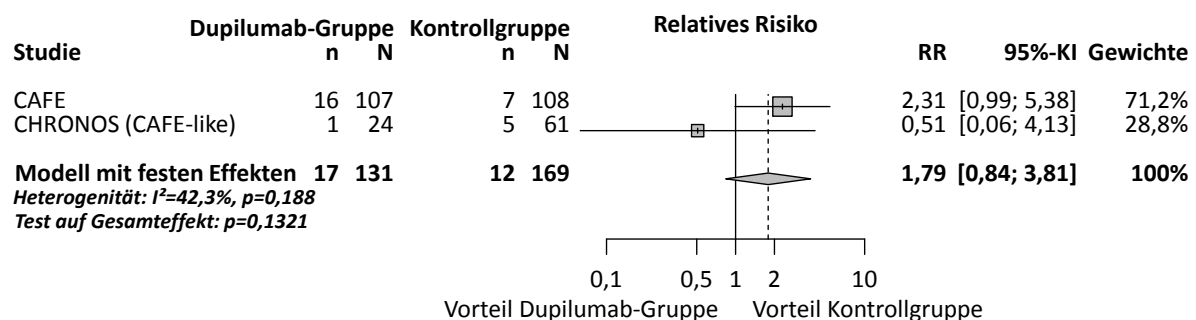


Abbildung 72: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für den PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen zeigt nach 16 Wochen eine mittelmäßige

Heterogenität ($I^2=42,3\%$, $p=0,1880$) (Abbildung 72). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 1,79 [0,84; 3,81]; p-Wert: 0,1321).

PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

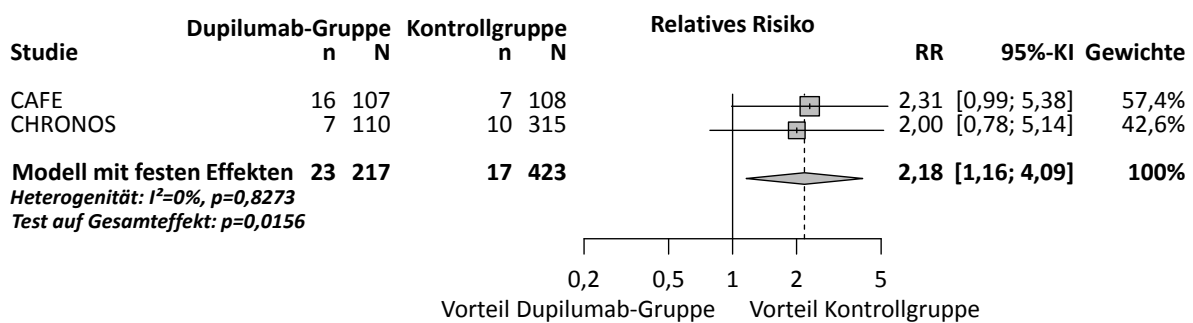


Abbildung 73: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für den PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen zeigt nach 16 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,8273$) (Abbildung 73). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,18 [1,16; 4,09]; p-Wert: 0,0156).

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und der PT Reaktionen an der Injektionsstelle

Tabelle 4-125: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und der PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Safety-Analysis-Set)

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	20 (18,2)	315	32 (10,2)	1,97 [1,07; 3,61], 0,0291 1,79 [1,07; 2,99], 0,0267 8,02 [0,08; 15,97], 0,0477
52 Wochen	110	29 (26,4)	315	51 (16,2)	1,85 [1,10; 3,12], 0,0199 1,63 [1,09; 2,43], 0,0171 10,17 [0,99; 19,36], 0,0299
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	4 (16,7)	61	9 (14,8)	1,16 [0,32; 4,18], 0,8256 1,13 [0,38; 3,32], 0,8248 1,91 [-15,45; 19,28], 0,8291
52 Wochen	24	5 (20,8)	61	13 (21,3)	0,97 [0,30; 3,10], 0,9613 0,98 [0,39; 2,45], 0,9613 -0,48 [-19,70; 18,75], 0,9611
PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	11 (10,0)	315	18 (5,7)	1,83 [0,84; 4,01], 0,1296 1,75 [0,85; 3,59], 0,1266 4,29 [-1,88; 10,45], 0,1730
52 Wochen	110	16 (14,5)	315	24 (7,6)	2,06 [1,05; 4,05], 0,0351 1,91 [1,05; 3,46], 0,0329 6,93 [-0,28; 14,14], 0,0597

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	2 (8,3)	61	6 (9,8)	0,83 [0,16; 4,45], 0,8311 0,85 [0,18; 3,91], 0,8317 -1,50 [-14,85; 11,84], 0,8253
52 Wochen	24	2 (8,3)	61	10 (16,4)	0,46 [0,09; 2,29], 0,3459 0,51 [0,12; 2,15], 0,3580 -8,06 [-22,50; 6,38], 0,2740
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 18,2% der Patienten und unter der ZVT bei 10,2% der Patienten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,79 [1,07; 2,99]; p-Wert: 0,0267). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,63 [1,09; 2,43]; p-Wert: 0,0171). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 26,4% der Patienten und im Kontrollarm bei 16,2% der Patienten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden (SOC) auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 16,7% der Patienten und unter der ZVT bei 14,8% der Patienten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,13 [0,38; 3,32]; p-Wert: 0,8248). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,98 [0,39; 2,45]; p-Wert: 0,9613). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 20,8% der Patienten und

im Kontrollarm bei 21,3% der Patienten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden (SOC) auf.

PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) traten zu Woche 16 im Dupilumab-Arm bei 10,0% der Patienten und unter der ZVT bei 5,7% der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,75 [0,85; 3,59]; p-Wert: 0,1266). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,91 [1,05; 3,46]; p-Wert: 0,0329). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 14,5% der Patienten und im Kontrollarm bei 7,6% der Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) traten in der CAFE-like-Population unter Dupilumab zu Woche 16 bei 8,3% der Patienten und unter der ZVT bei 9,8% der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,18; 3,91]; p-Wert: 0,8317). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,12; 2,15]; p-Wert: 0,3580). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 8,3% der Patienten und im Kontrollarm bei 16,4% der Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) 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.

Die Häufigkeitsschwellen waren jeweils nur von einer Studie erfüllt. Daher wurden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am

Verabreichungsort und den PT Reaktionen an der Injektionsstelle keine Meta-Analysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und PT Konjunktivitis

Tabelle 4-126: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und PT Konjunktivitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	49 (45,8)	108	44 (40,7)	1,23 [0,72; 2,11], 0,4548 1,12 [0,83; 1,53], 0,4553 5,05 [-8,17; 18,28], 0,4540
PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	12 (11,2)	108	3 (2,8)	4,42 [1,21; 16,15], 0,0245 4,04 [1,17; 13,90], 0,0270 8,44 [1,70; 15,17], 0,0141
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 45,8% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 40,7% der Patienten im Kontrollarm Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) auf. Es

zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,53]; p-Wert: 0,4553).

PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Konjunktivitis (PT) trat in der Studie CAFE zu Woche 16 bei 11,2% der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 2,8% der Patienten im Kontrollarm auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 4,04 [1,17; 13,90]; p-Wert: 0,0270).

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

Die Häufigkeitsschwelle war jeweils nur von einer Studie erfüllt. Daher wurden für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und PT Konjunktivitis keine Meta-Analysen durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Tabelle 4-127: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	11 (10,0)	315	33 (10,5)	0,95 [0,46; 1,95], 0,8878 0,95 [0,50; 1,82], 0,8879 -0,48 [-7,02; 6,07], 0,8866
52 Wochen	110	15 (13,6)	315	59 (18,7)	0,69 [0,37; 1,27], 0,2271 0,73 [0,43; 1,23], 0,2347 -5,09 [-12,82; 2,63], 0,1963
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	9 (8,4)	108	16 (14,8)	0,53 [0,22; 1,25], 0,1478 0,57 [0,26; 1,23], 0,1505 -6,40 [-14,92; 2,11], 0,1406
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	1 (4,2)	61	9 (14,8)	0,25 [0,03; 2,10], 0,2023 0,28 [0,04; 2,11], 0,2179 -10,59 [-22,55; 1,38], 0,0828
52 Wochen	24	1 (4,2)	61	13 (21,3)	0,16 [0,02; 1,30], 0,0868 0,20 [0,03; 1,41], 0,1059 -17,14 [-30,16; -4,12], 0,0099
<p>1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class</p>					

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 10,0% der Patienten und unter der ZVT bei 10,5% der Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,50; 1,82]; p-Wert: 0,8879). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,73 [0,43; 1,23]; p-Wert: 0,2347). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 13,6% der Patienten und im Kontrollarm bei 18,7% der Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 8,4% der Patienten unter Dupilumab und bei 14,8% der Patienten unter der ZVT Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,26; 1,23]; p-Wert: 0,1505).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 4,2% der Patienten und unter der ZVT bei 14,8% der Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,28 [0,04; 2,11]; p-Wert: 0,2179). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,20 [0,03; 1,41]; p-Wert: 0,1059). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 4,2% der Patienten und im Kontrollarm bei 21,3% der Patienten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) 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.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Teilpopulation mit „high unmet medical need“)

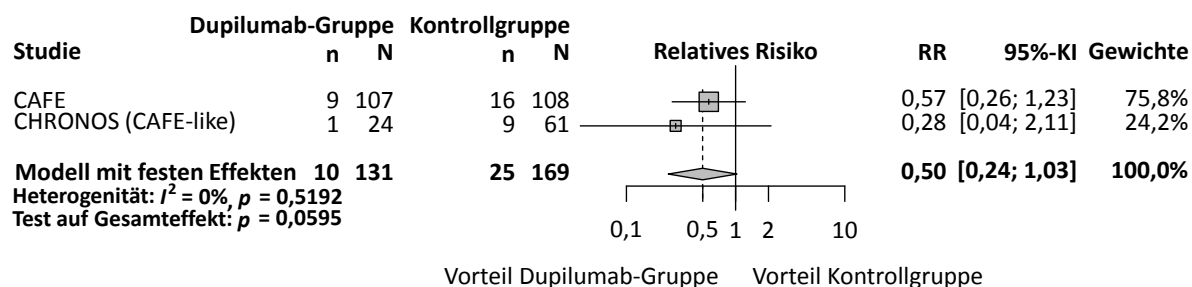


Abbildung 74: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt nach 16 Wochen eine homogene Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,5192$) (Abbildung 74). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 0,50 [0,24; 1,03]; p-Wert: 0,0595).

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CHRONOS [Gesamtpopulation gemäß Zulassung] und CAFE)

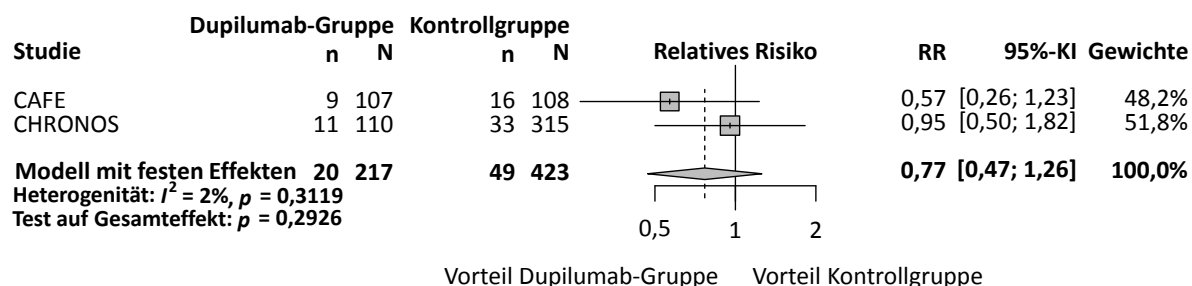


Abbildung 75: Meta-Analyse (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Meta-Analyse der Studien CHRONOS (Gesamtpopulation gemäß Zulassung) und CAFE für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt nach 16 Wochen eine wahrscheinlich unbedeutende Heterogenität ($I^2=2\%$, $p=0,3119$) (Abbildung 75). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse

keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab- und Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 0,77 [0,47; 1,26]; p-Wert: 0,2926).

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Tabelle 4-128: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Safety-Analysis-Set)

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamtpopulation gemäß Zulassung					
CHRONOS					
16 Wochen	110	6 (5,5)	315	22 (7,0)	0,77 [0,30; 1,95], 0,5787 0,78 [0,33; 1,88], 0,5803 -1,53 [-6,62; 3,56], 0,5561
52 Wochen	110	11 (10,0)	315	48 (15,2)	0,62 [0,31; 1,24], 0,1745 0,66 [0,35; 1,22], 0,1817 -5,24 [-12,11; 1,63], 0,1350
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CHRONOS (CAFE-like)					
16 Wochen	24	1 (4,2)	61	2 (3,3)	1,28 [0,11; 14,84], 0,8421 1,27 [0,12; 13,37], 0,8418 0,89 [-8,27; 10,05], 0,8493
52 Wochen	24	3 (12,5)	61	5 (8,2)	1,60 [0,35; 7,29], 0,5436 1,53 [0,39; 5,89], 0,5405 4,30 [-10,61; 19,22], 0,5717
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 5,5% der Patienten und unter der ZVT bei 7,0% der Patienten Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,78 [0,33; 1,88]; p-Wert: 0,5803). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,35; 1,22]; p-Wert: 0,1817). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 10,0% der Patienten und im Kontrollarm bei 15,2% der Patienten Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) auf.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population traten unter Dupilumab zu Woche 16 bei 4,2% der Patienten und unter der ZVT bei 3,3% der Patienten Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,12; 13,37]; p-Wert: 0,8418). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,53 [0,39; 5,89]; p-Wert: 0,5405). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 12,5% der Patienten und im Kontrollarm bei 8,2% der Patienten Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) 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.

Die Häufigkeitsschwellen waren jeweils nur von einer Studie erfüllt. Daher wurde für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen keine Meta-Analyse durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Tabelle 4-129: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

SOC bzw. PT Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	4 (3,7)	108	12 (11,1)	0,31 [0,10; 1,00], 0,0493 0,34 [0,11; 1,01], 0,0522 -7,37 [-14,30; -0,44], 0,0371
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE traten zu Woche 16 bei 3,7% der Patienten unter Dupilumab und bei 11,1% der Patienten unter der ZVT Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 1,01]; p-Wert:0,0522).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Häufigkeitsschwellen waren jeweils nur von einer Studie erfüllt. Daher wurde für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen keine Meta-Analyse durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Tabelle 4-130: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Safety-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Teilpopulation mit „high unmet medical need“					
CAFE					
16 Wochen	107	7 (6,5)	108	1 (0,9)	7,49 [0,91; 61,96], 0,0618 7,07 [0,88; 56,45], 0,0652 5,62 [0,59; 10,64], 0,0284
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, Differenz: Dupilumab-Placebo, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class					

PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Das PT allergische Rhinitis trat in der Studie CAFE zu Woche 16 bei 6,5% der Patienten unter Dupilumab und bei 0,9% der Patienten unter der ZVT auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 7,07 [0,88; 56,45]; p-Wert: 0,0652).

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

Die Häufigkeitsschwellen waren jeweils nur von einer Studie erfüllt. Daher wurde für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen - PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auch im klinischen Alltag ist die Erfassung und Beurteilung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen ein wesentlicher Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit, weswegen von einer generellen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Im Folgenden werden die für die Studien CHRONOS und CAFE durchgeführten Subgruppenanalysen beschrieben.

Für die Studie CHRONOS werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Subpopulation 3 (CAFE-like) (ja; nein)

Für die Studie CAFE werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Ost-Europa; West-Europa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Ciclosporin Vorbehandlung (ja; nein)

Begründung für die Wahl der Subgruppenanalysen und die Trennpunkte der Subgruppenanalysen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5):

Alter

Die Trennpunkte für die Subgruppenanalysen nach Alter (≥ 18 -<40 Jahre; ≥ 40 -<65 Jahre; ≥ 65 Jahre) wurden in den SAP beider Studien präspezifiziert.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht werden die Kategorien männlich und weiblich betrachtet.

Region

Anstelle der geforderten Untersuchung von Zentrums- und Ländereffekten wird das Subgruppenmerkmal Region dargestellt. Eine Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten ist in großen, internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll, aufgrund eines hohen Anteils an kleinen Zentren und Ländern mit geringer Patientenzahl.

In der CHRONOS-Studie war die Einteilung der Region in Nord- und Süd-Amerika, Asien-Pazifik, Ost-Europa und West-Europa im SAP präspezifiziert und Stratifizierungsvariable der Randomisierung. In der CAFE-Studie war die Einteilung der Region in Ost-Europa und West-Europa im SAP präspezifiziert.

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 versus IGA 4)

Der Schweregrad der Erkrankung wird anhand des IGA zu Baseline operationalisiert und war in beiden Studien eine Stratifizierungsvariable der Randomisierung. Daher wurde diese Operationalisierung zur Einteilung des Schweregrads für die beiden Studien CHRONOS und CAFE verwendet.

Subpopulation 3 (CAFE-like)

Für die Studie CHRONOS werden Subgruppenanalysen nach der Zugehörigkeit zu Subpopulation 3 (ja/nein) durchgeführt. Die Subpopulation 3 (CAFE-like) der CHRONOS ist der Studienpopulation der Studie R668-AD-1424 (CAFE) nachempfunden und war im SAP präspezifiziert.

Ciclosporin Vorbehandlung

Für die Studie CAFE wird eine Subgruppenanalyse nach der Stratifizierungsvariable Ciclosporin Vorbehandlung (ja/nein) durchgeführt.

Für die Studie CHRONOS werden die Subgruppenanalysen für zu Woche 16 und Woche 52 dargestellt. Für die CAFE-Studie werden Subgruppenanalysen für den Zeitpunkt 16 Wochen dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern erfolgte keine Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von Meta-Analysen, sondern anhand der separaten Studienergebnisse. Außerdem ergab die Auswertung der Subgruppenanalysen für keine Subgruppe einen Anhaltspunkt für eine klinisch relevante Effektmodifikation. Bei den

beobachteten Auffälligkeiten handelt es sich um zufällige Ergebnisse, die aufgrund des multiplen Testens, aufgrund der geringen Gruppengröße oder/und schwankender Kontrollgruppen-Effekte entstanden sind. Aus diesen Gründen wurde keine weitere meta-analytische Auswertung der Subgruppenanalysen vorgenommen.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle statistisch signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau $<0,05$) werden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt. Der p-Wert des Interaktionstests wird lokal (zur Prüfung der paarweisen Interaktion) berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer. Ergänzend wird der p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell mit Interaktionsterm Behandlungsgruppe*Subgruppenmerkmal basiert und alle 3 Behandlungsgruppen berücksichtigt. Falls keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden keine nach Subgruppen getrennten Ergebnisse dargestellt.

Für alle hinsichtlich der Ableitung des Zusatznutzens (Tabelle 4-161) relevanten Operationalisierungen wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen der supportiven Operationalisierungen wurde deshalb verzichtet. Für den Endpunkt Mortalität werden weder für die CHRONOS-Studie noch für die CAFE-Studie Subgruppenanalysen präsentiert, da keine Ereignisse in beiden Studien auftraten. Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse werden weder für die CHRONOS-Studie noch für die CAFE-Studie Subgruppenanalysen präsentiert. Generell liegen für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse geringe Ereigniszahlen vor (≤ 10 Ereignisse). Für die opportunistischen Infektionen lagen in der CHRONOS-Studie insgesamt etwas mehr als zehn Ereignisse vor (zwei Ereignisse unter Dupilumab-Therapie und elf Ereignisse unter der ZVT). Nur Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]) traten häufiger auf und werden deshalb auch für die Studie CHRONOS dargestellt. Für die Studie CAFE lagen elf Ereignisse vor (zwei Ereignisse unter Dupilumab-Therapie und neun Ereignisse unter der ZVT) und es erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen. Gemäß IQWiG Methodik werden Subgruppenanalysen bei binären Daten nur dann durchgeführt, falls mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppe auftraten (IQWiG, 2017a).

4.3.1.3.2.1 Gesamtpopulation gemäß Zulassung

Tabelle 4-131: Übersicht über Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit (R668-AD-1224 [CHRONOS])

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nord- und Süd- Amerika; Asien- Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])	Subpopulation 3 (CAFE-like) (ja; nein)
EASI 75					
16 Wochen	0,2856 (0,4301)	0,0177 (0,4543)	0,2371 (0,2422)	0,1265 (0,4456)	0,1015 (0,4963)
52 Wochen	0,6306 (0,9542)	0,4351 (0,1780)	0,0397 (0,3384)	0,6855 (0,9420)	0,7919 (0,8469)
EASI 90					
16 Wochen	0,5128 (0,6086)	0,8940 (0,2884)	0,5987 (0,6950)	0,4130 (0,5608)	0,0738 (0,2220)
52 Wochen	0,0459 (0,1170)	0,4331 (0,2477)	0,2672 (0,7565)	0,2642 (0,3995)	0,9997 (0,3992)
Juckreiz (Abnahme Peak Pruritus NRS ≥4)					
16 Wochen	0,2962 (0,9647)	0,6794 (0,2132)	0,6509 (0,7029)	0,7800 (0,9959)	0,6633 (0,7350)
52 Wochen	0,5175 (0,6649)	0,5776 (0,3769)	0,2116 (0,0691)	0,2834 (0,2389)	0,3631 (0,3576)
SCORAD 50					
16 Wochen	0,5290 (0,8489)	0,0042 (0,3149)	0,0633 (0,1387)	0,1136 (0,3200)	0,0807 (0,2936)
52 Wochen	0,3061 (0,3434)	0,0930 (0,6105)	0,7321 (0,8717)	0,5819 (0,6758)	0,1645 (0,2833)
SCORAD 75					
16 Wochen	0,4305 (0,8305)	0,9291 (0,5560)	0,7146 (0,7334)	0,2064 (0,4762)	0,5619 (0,6774)
52 Wochen	0,7014 (0,7217)	0,8359 (0,6438)	0,2190 (0,6843)	0,7072 (0,9144)	0,3632 (0,4284)
SCORAD 90					
16 Wochen	0,6901 (0,9777)	0,5832 (0,6159)	0,5690 (1,0000)	0,3261 (0,2989)	0,1460 (0,5644)
52 Wochen	0,7507 (0,9039)	0,6719 (0,9204)	0,3248 (0,0054)	0,3606 (0,2931)	0,4897 (0,4071)
POEM (Abnahme ≥4)					

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nord- und Süd- Amerika; Asien- Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])	Subpopulation 3 (CAFE-like) (ja; nein)
16 Wochen	0,4208 (0,6619)	0,6356 (0,4757)	0,2137 (0,8091)	0,7895 (0,3944)	0,1497 (0,4074)
52 Wochen	0,8411 (0,9544)	0,1265 (0,5413)	0,5280 (0,7605)	0,8864 (0,3258)	0,4888 (0,4064)
EQ-5D VAS (Abnahme ≥3,82)					
16 Wochen	0,8562 (0,4416)	0,8670 (0,8634)	0,1417 (0,3518)	0,1150 (0,0915)	0,0627 (0,3855)
52 Wochen	0,7236 (0,6997)	0,7238 (0,1924)	0,7756 (0,4270)	0,6220 (0,8850)	0,1019 (0,7289)
Symptomatischer Schub	0,0098 (0,0195)	0,8209 (0,9396)	0,4825 (0,6627)	<0,0001 (0,8331)	0,8963 (0,7534)
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub					
16 Wochen	1,0000 (0,9880)	0,5055 (0,7452)	0,9718 (0,4786)	0,1527 (0,1880)	0,6478 (0,5644)
52 Wochen	0,0376 (0,3694)	0,6474 (0,9747)	0,7876 (0,4115)	0,8387 (0,9959)	0,5281 (0,2193)
Schlafstörungen					
VAS des SCORAD					
16 Wochen	0,8501 (0,8911)	0,8440 (0,9659)	0,0009 (0,0304)	<0,0001 (0,0210)	0,4672 (0,0853)
52 Wochen	0,6954 (0,4471)	0,6847 (0,6479)	0,0341 (0,0476)	0,2380 (0,4332)	0,4437 (0,9473)
Einzelkomponente des POEM (0 oder 1 Responder mit einer Abnahme ≥2 Kategorien)					
16 Wochen	0,3765 (0,5828)	0,7744 (0,6255)	0,6812 (0,7532)	0,9487 (0,8562)	0,1475 (0,0367)
52 Wochen	0,9454 (0,9984)	0,8900 (0,3217)	0,0473 (0,2890)	0,2846 (0,4370)	0,5836 (0,2182)
DLQI (0 oder 1 Responder)					

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nord- und Süd- Amerika; Asien- Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])	Subpopulation 3 (CAFE-like) (ja; nein)
16 Wochen	0,7621 (0,3156)	0,6474 (0,3687)	0,4652 (0,7954)	0,9391 (0,5364)	0,7738 (0,1353)
52 Wochen	0,7151 (0,9327)	0,1419 (0,2358)	0,6407 (0,4501)	0,8694 (0,8954)	0,4864 (0,5637)
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	0,3156	0,2640	0,3535	0,5369	0,4757
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad					
Schweregrad mild	0,3146	0,5086	0,1342	0,8365	0,5302
Schweregrad moderat	0,4284	0,9776	0,1239	0,4407	0,8287
Schweregrad schwer	0,8979	0,8829	0,4924	0,4379	0,2382
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,8724	0,8237	0,9548	0,3659	0,5183
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	0,3614	0,9345	0,5990	0,9246	0,0936
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse					
Superinfektionen	0,5095	0,9698	0,5894	0,1215	0,2939
Anzahl der Superinfektionen	0,1853	0,6145	0,4372	0,0271	1,0000
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,2903	0,1827	0,9332	0,1227	0,7228

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nord- und Süd- Amerika; Asien- Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])	Subpopulation 3 (CAFE-like) (ja; nein)
PT atopische Dermatitis	0,0513	0,5203	0,6035	0,5642	0,1874
SOC Augenerkrankungen	0,3162	0,4676	0,4424	0,6680	0,1407
PT allergische Konjunktivitis	0,5270	0,0344	0,8282	0,7775	0,4545
SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	0,3280	0,3381	0,8314	0,2736	0,2148
PT Reaktionen an der Injektionsstelle	0,5199	0,0150	0,3808	0,7834	0,0315
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,3666	0,7031	- ¹	- ¹	0,1451
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,2161	0,4072	- ¹	- ¹	0,1905

p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt.

1: Es liegen keine Ergebnisse zu Subgruppen vor.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala

CHRONOS

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung der CHRONOS-Studie ergeben sich für die Endpunkte Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4), SCORAD 75, SCORAD 90, POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4), EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$), DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1) zu keinem der Zeitpunkte Effektmodifikationen durch das Alter, das Geschlecht, die Region, den Schweregrad der Erkrankung und die Subpopulation 3 (CAFE-like). Für den EASI 75 zeigt sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0177$) und zu Woche 52 durch die Region ($p=0,0397$). Für den EASI 90 liegt zu Woche 52 eine Effektmodifikation für das Alter ($p=0,0459$) vor. Für den SCORAD 50 zeigt sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0042$). Für die Anzahl symptomatischer Schübe ergibt sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0098$) und den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p<0,0001$). Für die Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub ergibt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0376$). Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen anhand der VAS des SCORAD, zeigen sich zu Woche 16 und Woche 52 Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0009$; $p=0,0341$) und zu Woche 16 für den Schweregrad der Erkrankung ($p<0,0001$). Für die Einzelkomponente des POEM (Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen) zeigt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0473$). Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, zeigten sich keine Anzeichen für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren. Für das unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse Anzahl der Superinfektionen besteht zu Woche 52 eine Effektmodifikation für den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p=0,0271$). Für den Anteil der Patienten mit einer Superinfektion zeigt sich keine Effektmodifikation. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT zeigte sich für die Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), die atopische Dermatitis (PT), Augenerkrankungen (SOC), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) keine Effektmodifikation durch das Alter, das Geschlecht, die Region, den Schweregrad der Erkrankung und die Subpopulation 3 (CAFE-like). Für den Endpunkt allergische Konjunktivitis (PT) zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0344$), für die Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) zeigen sich jeweils Effektmodifikationen durch das Geschlecht ($p=0,0150$) und die Zugehörigkeit zu Subpopulation (CAFE-like) ($p=0,0315$).

Tabelle 4-132: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männlich	59	46 (78,0)	180	51 (28,3)	8,95 [4,46; 17,95], <0,0001 2,75 [2,10; 3,60], <0,0001 49,63 [37,18; 62,09], <0,0001
Weiblich	40	32 (80,0)	112	51 (45,5)	4,78 [2,03; 11,30], 0,0004 1,76 [1,36; 2,27], <0,0001 34,46 [19,01; 49,91], <0,0001
p-Wert des Interaktionstests ⁶					0,0177 (0,4543)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 6: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt. BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p>					

Zu Woche 16 erreichten unter Dupilumab 78,0% der Männer und unter der ZVT 28,3% der Männer den EASI 75. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für Männer einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 2,75 [2,10; 3,60]; p-Wert: <0,0001). Für Frauen besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapien (RR [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,27]; p-Wert: <0,0001) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 80,0% der Frauen und im Kontrollarm 45,5% der Frauen den EASI 75. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-133: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Region					
Nord- und Süd- Amerika	35	28 (80,0)	86	35 (40,7)	5,83 [2,29; 14,82], 0,0002 1,97 [1,45; 2,66], <0,0001 39,30 [22,47; 56,14], <0,0001
Asien-Pazifik	9	8 (88,9)	29	11 (37,9)	13,09 [1,44; 119,34], 0,0226 2,34 [1,39; 3,94], 0,0013 50,96 [23,88; 78,04], 0,0002
Ost-Europa	27	20 (74,1)	73	44 (60,3)	1,88 [0,71; 5,02], 0,2056 1,23 [0,92; 1,64], 0,1645 13,80 [-6,18; 33,78], 0,1758
West-Europa	12	7 (58,3)	35	18 (51,4)	1,32 [0,35; 4,98], 0,6796 1,13 [0,64; 2,02], 0,6684 6,90 [-25,53; 39,34], 0,6765
p-Wert des Interaktionstests ⁶					0,0397 (0,3384)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 6: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt. BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p>					

Zu Woche 52 besteht für das EASI 75 Ansprechen in der Region Nord- und Süd-Amerika (RR [95%-KI]: 1,97 [1,45; 2,66]; p-Wert: <0,0001) und der Region Asien-Pazifik (RR [95%-KI]: 2,34 [1,39; 3,94]; p-Wert: 0,0013) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie. Für Patienten aus Ost-Europa (RR [95%-KI]: 1,23 [0,92; 1,64]; p-Wert: 0,1645) und für Patienten aus West-Europa (RR [95%-KI]: 1,13 [0,64; 2,02]; p-Wert: 0,6684) ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-134: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Alter					
≥18 bis <40 Jahre	38	21 (55,3)	126	42 (33,3)	2,47 [1,18; 5,17], 0,0164 1,66 [1,14; 2,42], 0,0087 21,93 [4,11; 39,75], 0,0159
≥40 bis <65 Jahre	42	25 (59,5)	89	18 (20,2)	5,80 [2,59; 12,97], <0,0001 2,94 [1,82; 4,77], <0,0001 39,30 [22,27; 56,33], <0,0001
≥65 Jahre	3	3 (100,0)	8	6 (75,0)	2,69 [0,10; 73,20], 0,5567 1,21 [0,70; 2,10], 0,4933 25,00 [-18,67; 68,67], 0,2618
p-Wert des Interaktionstests ⁶					0,0459 (0,1170)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 6: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt. BKGRD: Hintergrund (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p>					

Zu Woche 52 zeigt sich für das EASI 90 Ansprechen in der Subgruppe der Patienten im Alter von ≥18 bis <40 Jahren (RR [95%-KI]: 1,66 [1,14; 2,42]; p-Wert: 0,0087) und der Subgruppe der Patienten im Alter von ≥40 bis <65 Jahren (RR [95%-KI]: 2,94 [1,82; 4,77]; p-Wert: <0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie. Für Patienten im Alter von ≥65 Jahren (RR [95%-KI]: 1,21 [0,70; 2,10]; p-Wert: 0,4933) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist hier jedoch die geringe Patientenzahl in der Subgruppe ≥65 Jahre zu beachten. Da außerdem keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-135: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männlich	59	48 (81,4)	178	53 (29,8)	10,29 [4,96; 21,35], <0,0001 2,73 [2,11; 3,53], <0,0001 51,58 [39,59; 63,58], <0,0001
Weiblich	40	32 (80,0)	112	55 (49,1)	4,15 [1,76; 9,78], 0,0012 1,63 [1,28; 2,08], <0,0001 30,89 [15,42; 46,36], <0,0001
p-Wert des Interaktionstests ⁶					0,0042 (0,3149)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 6: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt. BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Zu Woche 16 erreichten unter Dupilumab 81,4% der Männer und unter der ZVT 29,8% der Männer ein SCORAD 50-Ansprechen. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für die Männer einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 2,73 [2,11; 3,53]; p-Wert: <0,0001). Für Frauen besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapien (RR [95%-KI]: 1,63 [1,28; 2,08]; p-Wert: <0,0001) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 80,0% der Frauen und im Kontrollarm 49,1% der Frauen den SCORAD 50. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-136: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für Anzahl symptomatischer Schübe zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt RR ² [95%-KI], p-Wert
	N	n	PY	N	n	PY	
Alter							
≥18 bis <40 Jahre	52	2	46,8	189	132	164,0	0,05 [0,012; 0,229], <0,0001
≥40 bis <65 Jahre	49	15	46,7	117	79	108,1	0,43 [0,238; 0,779], 0,0053
≥65 Jahre	5	0	3,9	9	5	8,3	- [-; -], -
p-Wert des Interaktionstests ³							0,0098 (0,0195)
Schweregrad der Erkrankung zu Baseline							
Mittelschwer [IGA 3]	54	7	49,1	163	76	143,5	- [-; -], -
Schwer [IGA 4]	52	10	48,3	152	140	137,0	0,19 [0,090; 0,409], <0,0001
p-Wert des Interaktionstests ³							<0,0001 (0,8331)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</p> <p>2: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52; Behandlung Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren</p> <p>3: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt.</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der symptomatischen Schübe, N: Anzahl der Patienten, PY: Patientenjahre, Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p>							

Für die Anzahl symptomatischer Schübe zeigt sich zu Woche 52 für die Subgruppe der Patienten im Alter von ≥18 bis <40 Jahren (RR [95%-KI]: 0,05 [0,012; 0,229]; p-Wert: <0,0001) und für die Subgruppe der Patienten im Alter von ≥40 bis <65 Jahren (RR [95%-KI]: 0,43 [0,238; 0,779]; p-Wert: 0,0053) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie. Für Patienten im Alter von ≥65 Jahren ist der Effektschätzer nicht berechenbar, da im Dupilumab-Arm kein Schub beobachtet wurde. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor. Der Vergleich der Behandlungsgruppen für die Patienten mit Schweregrad mittelschwer war nicht berechenbar. Für die Patienten mit Schweregrad schwer besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 0,19 [0,090; 0,409]; p-Wert: <0,0001). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-137: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE], [Full-Analysis-Set])

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt HR ² [95%-KI]
	n/N (%)	Median ¹ [Tage] [95%-KI]	n/N (%)	Median ¹ [Tage] [95%-KI]	
Alter					
CHRONOS					
≥18 bis <40 Jahre	0/52 (0,0)	NC (NC-NC)	40/189 (21,2)	NC (NC-NC)	0,000 [0,000; -]
≥40 bis <65 Jahre	6/49 (12,2)	NC (NC-NC)	35/117 (29,9)	NC (NC-NC)	0,356 [0,150; 0,846]
≥65 Jahre	0/5 (0,0)	NC (NC-NC)	2/9 (22,2)	NC (16-NC)	0,000 [0,000; -]
p-Wert des Interaktionstests ³					0,0376 (0,3694)
<p>1: Berechnet mit der Kaplan-Meier Methode. 2: HR berechnet mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, mit Behandlung und Baseline IGA als Kovariable 3: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt. BKGRD: Hintergrund (Background); HR: Hazard Ratio; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NC: nicht erreicht; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Zu Woche 52 zeigt sich für die Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub in der Subgruppe der Patienten im Alter von ≥18 bis <40 Jahren und in der Subgruppe der Patienten im Alter von ≥65 Jahren kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für Patienten im Alter von ≥40 bis <65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,356 [0,150; 0,846]) besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Da keine entgegengesetztgerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-138: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Region							
Nord- und Süd- Amerika	35	6,0 (3,05)	-4,3 (3,25)	97	4,8 (3,29)	-2,5 (3,20)	-0,9 [-1,7; -0,1], 0,0319 -0,428 [-0,818; -0,037]
Asien- Pazifik	26	5,3 (3,38)	-4,6 (3,61)	78	5,0 (3,44)	-2,7 (3,80)	-1,7 [-2,7; -0,8], 0,0004 -0,813 [-1,258; -0,367]
Ost-Europa	26	5,1 (3,21)	-4,0 (3,17)	77	4,1 (2,89)	-2,3 (3,02)	-0,8 [-1,6; -0,0], 0,0378 -0,476 [-0,924; -0,027]
West-Europa	12	6,6 (3,18)	-5,5 (3,03)	38	6,3 (3,20)	-2,4 (3,17)	-2,8 [-4,4; -1,3], 0,0004 -1,201 [-1,855; -0,546]
p-Wert des Interaktionstests ⁴							0,0009 (0,0304)
Schweregrad der Erkrankung zu Baseline							
Mittelschwer [IGA 3]	50	5,1 (3,16)	-3,6 (3,18)	148	4,0 (3,13)	-2,1 (2,86)	-0,8 [-1,4; -0,1], 0,0161 -0,398 [-0,721; -0,074]
Schwer [IGA 4]	49	6,2 (3,15)	-5,3 (3,21)	142	5,8 (3,18)	-3,0 (3,67)	-1,9 [-2,7; -1,2], <0,0001 -0,883 [-1,208; -0,557]
p-Wert des Interaktionstests ⁴							<0,0001 (0,0210)
1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden)							
2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
4: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt.							
BKGRD: Hintergrund (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala							

Hinsichtlich der Veränderung von Schlafstörungen, gemessen anhand der VAS des SCORAD, zeigte sich zu Woche 16 in allen Kategorien der Subgruppe Region ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (Nord- und Süd-Amerika MWD [95%-KI]: -0,9 [-1,7; -0,1]; p-Wert: 0,0319; Asien-Pazifik MWD [95%-KI]: -1,7 [-2,7; -0,8]; p-Wert: 0,0004; Ost-Europa MWD [95%-KI]: -0,8 [-1,6; -0,0]; p-Wert: 0,0378; West-Europa MWD [95%-KI]: -2,8 [-4,4; -1,3]; p-Wert: 0,0004). Für die Regionen Asien-Pazifik (Hedges' g [95%-KI]: -0,813 [-1,258; -0,367]) und West-Europa (Hedges' g [95%-KI]: -1,201 [-1,855; -0,546]) ist der Effekt klinisch relevant. Da keine

entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Hinsichtlich der Veränderung von Schlafstörungen, gemessen anhand der VAS des SCORAD, zeigte sich zu Woche 16 in beiden Subgruppen-Kategorien nach Schweregrad der Erkrankung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (mittelschwer MWD [95%-KI]: -0,8 [-1,4; -0,1]; p-Wert: 0,0161; schwer MWD [95%-KI]: -1,9 [-2,7; -1,2]; p-Wert: <0,0001). Für die Subgruppe der Patienten mit schwerer Erkrankung zu Baseline ist der Effekt klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,883 [-1,208; -0,557]). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-139: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
Region							
Nord- und Süd- Amerika	35	6,0 (3,05)	-3,9 (0,32)	85	4,7 (3,37)	-3,0 (0,21)	-0,8 [-1,6; -0,1], 0,0274 -0,449 [-0,847; -0,050]
Asien- Pazifik	9	7,5 (3,08)	-6,0 (0,74)	29	5,4 (3,35)	-2,5 (0,41)	-3,4 [-5,1; -1,7], 0,0001 -1,574 [-2,352; -0,797]
Ost-Europa	27	5,1 (3,15)	-3,8 (0,29)	72	4,2 (2,91)	-2,8 (0,18)	-0,9 [-1,6; -0,2], 0,0080 -0,607 [-1,053; -0,161]
West- Europa	12	6,6 (3,18)	-4,4 (0,67)	35	6,4 (3,21)	-3,7 (0,39)	-0,7 [-2,2; 0,8], 0,3658 -0,303 [-0,965; 0,360]
p-Wert des Interaktionstests ⁴							0,0341 (0,0476)
1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden)							
2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren							
4: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt.							
BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala							

Hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zeigt sich zu Woche 52 in der Subgruppe Nord- und Süd-Amerika: (MWD [95%-KI]: -0,8 [-1,6; -0,1];

p-Wert: 0,0274), Asien-Pazifik (MWD [95%-KI]: -3,4 [-5,1; -1,7]; p-Wert: 0,0001) und Ost-Europa (MWD [95%-KI]: -0,9 [-1,6; -0,2]; p-Wert: 0,0080) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie. Für Patienten aus West-Europa zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (MWD [95%-KI]: -0,7 [-2,2; 0,8]; p-Wert: 0,3658). Für Patienten aus Asien-Pazifik ist der Effekt klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,574 [-2,352;-0,797]). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-140: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien zu Woche 52 erreichen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Region					
Nord- und Süd-Amerika	35	21 (60,0)	85	31 (36,5)	2,61 [1,17; 5,86], 0,0198 1,65 [1,11; 2,43], 0,0123 23,53 [4,34; 42,72], 0,0162
Asien-Pazifik	9	9 (100,0)	29	7 (24,1)	57,00 [2,95; 1101,58], 0,0075 3,80 [2,01; 7,18], <0,0001 75,86 [55,31; 96,42], <0,0001
Ost-Europa	27	20 (74,1)	72	20 (27,8)	7,43 [2,72; 20,26], <0,0001 2,67 [1,73; 4,12], <0,0001 46,30 [26,80; 65,80], <0,0001
West-Europa	12	7 (58,3)	35	15 (42,9)	1,87 [0,49; 7,05], 0,3572 1,36 [0,74; 2,51], 0,3238 15,48 [-16,88; 47,83], 0,3485
p-Wert des Interaktionstests ⁶					0,0473 (0,2890)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 6: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt. BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p>					

Zu Woche 52 besteht für Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien der Frage 2 des POEM erreichen, aus der Region Nord- und Süd-Amerika (RR [95%-KI]: 1,65 [1,11; 2,43]; p-Wert: 0,0123), der Region Asien-Pazifik (RR [95%-KI]: 3,80 [2,01; 7,18]; p-Wert: $<0,0001$) und der Region Ost-Europa (RR [95%-KI]: 2,67 [1,73; 4,12]; p-Wert: $<0,0001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie. Für aus West-Europa (RR [95%-KI]: 1,36 [0,74; 2,51]; p-Wert: 0,3238) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-141: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Safety-Analysis-Set])

Population Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD \pm Rescue			Placebo BKGRD \pm Rescue			Behandlungseffekt RR ¹ [95%-KI], p-Wert
	N	n	PY	N	n	PY	
Schweregrad der Erkrankung zu Baseline							
Mittelschwer [IGA 3]	57	11	51,4	163	28	143,5	1,04 [0,475; 2,297], 0,9139
Schwer [IGA 4]	53	4	49,0	152	52	137,0	0,22 [0,071; 0,679], 0,0085
p-Wert des Interaktionstests ²							0,0271
1: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52; Behandlung Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren 2: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer BKGRD: Hintergrund (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Schübe; N: Anzahl der Patienten; PY: Patientenjahre; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko							

Für die Anzahl der Superinfektionen zeigt sich zu Woche 52 für die Patienten mit Schweregrad mittelschwer kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,04 [0,475; 2,297]; p-Wert: 0,9139). Für die Patienten mit Schweregrad schwer besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 0,22 [0,071; 0,679]; p-Wert: 0,0085). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen, allergische Konjunktivitis (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Safety-Analysis-Set])

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männlich	63	5 (7,9)	193	15 (7,8)	1,02 [0,36; 2,94], 0,9663 1,02 [0,39; 2,70], 0,9663 0,16 [-7,50; 7,83], 0,9665
Weiblich	47	8 (17,0)	122	4 (3,3)	6,05 [1,73; 21,20], 0,0049 5,19 [1,64; 16,43], 0,0051 13,74 [2,54; 24,94], 0,0162
p-Wert des Interaktionstests ⁵					0,0344
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion) BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 52 traten unter Dupilumab bei 7,9% der Männer und unter der ZVT bei 7,8% der Männer allergische Konjunktivitis (PT) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für die Männer keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,39; 2,70]; p-Wert: 0,9663). Für Frauen besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 5,19 [1,64; 16,43]; p-Wert: 0,0051). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 17,0% der Frauen und im Kontrollarm bei 3,3% der Frauen allergische Konjunktivitis (PT) auf. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen, Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Safety-Analysis-Set])

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männlich	63	7 (11,1)	193	3 (1,6)	7,92 [1,98; 31,62], 0,0034 7,15 [1,91; 26,82], 0,0036 9,56 [1,60; 17,51], 0,0185
Weiblich	47	9 (19,1)	122	21 (17,2)	1,14 [0,48; 2,71], 0,7680 1,11 [0,55; 2,25], 0,7669 1,94 [-11,16; 15,03], 0,7720
p-Wert des Interaktionstests ⁵					0,0150
Subpopulation 3 (CAFE-like)					
Ja	24	2 (8,3)	61	10 (16,4)	0,46 [0,09; 2,29], 0,3459 0,51 [0,12; 2,15], 0,3580 -8,06 [-22,50; 6,38], 0,2740
Nein	86	14 (16,3)	254	14 (5,5)	3,33 [1,52; 7,32], 0,0027 2,95 [1,47; 5,94], 0,0024 10,77 [2,48; 19,06], 0,0109
p-Wert des Interaktionstests ⁵					0,0315
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion) BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 52 traten unter Dupilumab bei 11,1% der Männer und unter der ZVT bei 1,6% der Männer Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für die Männer einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 7,15 [1,91; 26,82]; p-Wert: 0,0036). Für Frauen besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Therapien (RR [95%-KI]: 1,11 [0,55; 2,25]; p-Wert: 0,7669). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 19,1% der Frauen und im Kontrollarm bei 17,2% der Frauen Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) auf. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Zu Woche 52 traten unter Dupilumab bei 8,3% der Patienten, die der Subpopulation 3 (CAFE-like) angehören, und unter der ZVT bei 16,4% der Patienten, die der Subpopulation 3 (CAFE-like) angehören, Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für Patienten der Subpopulation 3 (CAFE-like) keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,12; 2,15]; p-Wert: 0,3580). Für Patienten, die nicht der Subpopulation 3 (CAFE-like) angehören besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,95 [1,47; 5,94]; p-Wert: 0,0024). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 16,3% der Patienten der Subpopulation 3 (CAFE-like) und im Kontrollarm bei 5,5% der Patienten der Subpopulation 3 (CAFE-like) Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) auf. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.2.2 Teilpopulation mit „high unmet medical need“

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

Tabelle 4-144: Übersicht über Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit (R668-AD-1424 [CAFE])

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Ost-Europa; West- Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])	CsA-Vorbehandlung (ja; nein)
EASI 75	0,6862 (0,9997)	0,5957 (0,4476)	0,7282 (0,9693)	0,0570 (0,5511)	0,8715 (0,9256)
EASI 90	0,7523 (0,6950)	0,7512 (0,6147)	0,7158 (0,6658)	0,1235 (0,3095)	0,4415 (0,2942)
Juckreiz (Abnahme Peak Pruritus NRS ≥4)	0,9258 (0,8325)	0,8455 (0,8770)	0,0695 (0,1924)	0,8077 (0,8398)	0,1647 (0,2893)
SCORAD 50	0,7000 (0,5948)	0,4142 (0,1584)	0,1720 (0,6840)	0,0401 (0,3395)	0,6303 (0,2255)
SCORAD 75	0,7129 (0,4832)	0,6568 (0,6001)	0,9170 (0,8108)	0,3617 (0,1517)	0,8607 (0,2538)
SCORAD 90	0,8691 (0,9926)	0,9651 (0,2342)	0,4114 (0,7213)	0,3492 (0,9147)	0,3397 (0,4249)
POEM (Abnahme ≥4)	0,2388 (0,2895)	0,1187 (0,0986)	0,9616 (0,9533)	0,4054 (0,5902)	0,4010 (0,3617)
EQ-5D VAS (Abnahme ≥3,82)	0,1920 (0,4263)	0,9800 (0,4031)	0,4190 (0,4178)	0,4394 (0,5814)	0,1947 (0,3722)
Schlafstörungen					
VAS des SCORAD	0,3868 (0,9901)	0,3686 (0,3844)	0,7583 (0,9321)	0,0057 (0,0107)	0,0939 (0,2138)
Einzelkomponente des POEM (0 oder 1 Responder mit einer Abnahme ≥2 Kategorien)	0,3227 (0,1805)	0,6495 (0,9699)	0,7965 (0,2198)	0,5867 (0,8387)	0,7580 (0,9545)
DLQI (0 oder 1 Responder)	0,8295 (0,8879)	0,4448 (0,4627)	0,9184 (0,9962)	0,0555 (0,1626)	0,3661 (0,5534)
Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	0,8700	0,8373	0,5661	0,1665	0,6166
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad					
Schweregrad mild	0,6836	0,8250	0,8742	0,8676	0,0406

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest				
	Alter (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Ost-Europa; West- Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])	CsA-Vorbehandlung (ja; nein)
Schweregrad moderat	0,6814	0,6179	0,5321	0,5004	0,0792
Schweregrad schwer	0,6790	0,9308	0,2531	0,2672	0,2966
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,9842	0,9622	0,3796	1,0000	1,0000
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied ≥5% zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT					
PT atopische Dermatitis	0,6965	0,9119	0,0789	0,1394	0,2748
SOC Augenerkrankungen	0,3872	0,8476	0,3105	0,2855	0,8639
PT allergische Konjunktivitis	0,7067	0,8500	0,7862	0,3765	0,7426
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,7677	0,5531	0,4510	0,4392	0,7133
PT Konjunktivitis	0,2875	0,6431	0,5124	0,4586	0,6521
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,0828	0,7391	0,0262	- ¹	0,0504
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,7276	0,2886	0,3538	- ¹	0,8086
PT allergische Rhinitis	0,5419	0,1879	0,5504	0,9917	0,8027

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

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest			
	Alter (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Ost-Europa; West- Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
<p>p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt.</p> <p>1: Es liegen keine Ergebnisse zu Subgruppen vor.</p> <p>CsA: Ciclosporin; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

CAFE

Für die Studie CAFE ergeben sich für die Endpunkte EASI 75, EASI 90, Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4), SCORAD 75, SCORAD 90, POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4), EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$), Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen (Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen), DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1) zu Woche 16 keine Effektmodifikationen durch das Alter, das Geschlecht, die Region, den Schweregrad der Erkrankung und die Ciclosporin-Vorbehandlung. Für den SCORAD 50 zeigt sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p=0,0401$). Hinsichtlich der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zeigt sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p=0,0057$). Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zeigen sich keine Effektmodifikationen. Für milde unerwünschte Ereignisse besteht eine Effektmodifikation durch die Ciclosporin-Vorbehandlung ($p=0,0406$). Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT zeigt sich für atopische Dermatitis (PT), Augenerkrankungen (SOC), allergische Konjunktivitis (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Konjunktivitis (PT), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) und allergische Rhinitis (PT) keine Effektmodifikation. Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigt sich eine Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0262$).

Tabelle 4-145: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ²
	N	n (%)	N	n (%)	OR ³ [95%-KI], p-Wert RR ⁴ [95%-KI], p-Wert RD ⁵ (%) [95%-KI], p-Wert
Schweregrad der Erkrankung zu Baseline					
Mittelschwer [IGA 3]	57	41 (71,9)	57	23 (40,4)	3,79 [1,73; 8,29], 0,0009 1,78 [1,25; 2,54], 0,0014 31,58 [14,31; 48,85], 0,0003
Schwer [IGA 4]	50	31 (62,0)	51	8 (15,7)	8,77 [3,40; 22,59], <0,0001 3,95 [2,02; 7,74], <0,0001 46,31 [29,56; 63,07], <0,0001
p-Wert des Interaktionstests ⁶					0,0401 (0,3395)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use 2: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 3: Llokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 6: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt. BKGRD: Hintergrund (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Zu Woche 16 erreichten unter Dupilumab 71,9% der Patienten mit Schweregrad mittelschwer und unter der ZVT 40,4% der Patienten mit Schweregrad den SCORAD 50. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für die Patienten mit Schweregrad mittelschwer einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,78 [1,25; 2,54]; p-Wert: 0,0014). Für die Patienten mit Schweregrad schwer besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,95 [2,02; 7,74]; p-Wert: <0,0001). Zu diesem Zeitpunkt erreichten im Dupilumab-Arm 62,0% Patienten mit Schweregrad und im Kontrollarm 15,7% Patienten mit Schweregrad den SCORAD 50. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-146: Für die Nutzenbewertung relevante Analyse¹: Subgruppenanalysen für Schlafstörungen (Baseline und Veränderung von Baseline) anhand der Einzelkomponente des SCORAD VAS für Schlafstörungen zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE]; Full-Analysis-Set)

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue			Placebo BKGRD±Rescue			Behandlungseffekt MWD ³ [95%-KI], p-Wert Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	Veränderung MW ² (SE)	
Region							
Schweregrad der Erkrankung zu Baseline							
Mittel- schwer [IGA 3]	57	4,0 (3,32)	-2,2 (0,31)	57	3,5 (3,01)	-1,0 (0,31)	-1,2 [-2,0; -0,3], 0,0092 -0,493 [-0,862; -0,124]
Schwer [IGA 4]	50	5,2 (3,14)	-4,1 (0,34)	51	5,2 (3,42)	-1,1 (0,34)	3,0 [-3,9; -2,1], <0,0001 -1,260 [-1,651; -0,868]
p-Wert des Interaktionstests ⁴							0,0057 (0,0107)
<p>1: All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (ANCOVA; keine Verwendung von Imputationsmethoden)</p> <p>2: Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>3: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>4: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion); innerhalb der Klammern ist der nicht lokal berechnete p-Wert des Interaktionstests dargestellt, der auf einem statistischen Modell beruht und alle 3 Behandlungsarme berücksichtigt.</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Hinsichtlich der Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zeigt sich zu Woche 16 in beiden Kategorien der Subgruppe Schweregrad der Erkrankung ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (mittelschwer MWD [95%-KI]: -1,2 [-2,0; -0,3]; p-Wert: 0,0092; schwer MWD [95%-KI]: 3,0 [-3,9; -2,1]; p-Wert: <0,0001). Für den Schweregrad schwer ist der Effekt klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,260 [-1,651; -0,868]). Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
CsA-Vorbehandlung					
Ja	69	25 (36,2)	72	23 (31,9)	1,21 [0,60; 2,43], 0,5914 1,13 [0,72; 1,80], 0,5916 4,29 [-11,35; 19,93], 0,5911
Nein	38	17 (44,7)	36	5 (13,9)	5,02 [1,60; 15,70], 0,0056 3,22 [1,33; 7,82], 0,0097 30,85 [11,42; 50,28], 0,0019
p-Wert des Interaktionstests ⁵					0,0406
1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert. 2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation 5: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion) BKGRD: Hintergrund (Background); CsA: Ciclosporin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 36,2% der Patienten mit Ciclosporin-Vorbehandlung und unter der ZVT bei 31,9% unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für die Patienten mit Ciclosporin-Vorbehandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,13 [0,72; 1,80]; p-Wert: 0,5916). Für Patienten ohne Ciclosporin-Vorbehandlung besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 3,22 [1,33; 7,82]; p-Wert: 0,0097). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 44,7% und im Kontrollarm bei 13,9% der Patienten ohne Ciclosporin-Vorbehandlung unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild auf. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1424 [CAFE], [Safety-Analysis-Set])

Subgruppe Kategorie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt ¹
	N	n (%)	N	n (%)	OR ² [95%-KI], p-Wert RR ³ [95%-KI], p-Wert RD ⁴ (%) [95%-KI], p-Wert
Region					
Ost-Europa	41	2 (4,9)	41	11 (26,8)	0,14 [0,03; 0,68], 0,0147 0,18 [0,04; 0,77], 0,0206 -21,95 [-37,03; -6,87], 0,0043
West-Europa	66	7 (10,6)	67	5 (7,5)	1,47 [0,44; 4,89], 0,5289 1,42 [0,47; 4,25], 0,5297 3,14 [-6,59; 12,88], 0,5268
p-Wert des Interaktionstests ⁵					0,0262
<p>1: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.</p> <p>2: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>3: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>4: Lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation</p> <p>5: p-Wert des Interaktionstests lokal berechnet anhand der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Schätzer (paarweise Interaktion)</p> <p>BKGRD: Hintergrund (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class</p>					

Zu Woche 16 traten unter Dupilumab bei 4,9% der Patienten aus Ost-Europa und unter der ZVT bei 26,8% der Patienten aus Ost-Europa Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt für die Patienten aus Ost-Europa einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 0,18 [0,04; 0,77]; p-Wert: 0,0206). Für Patienten aus West-Europa besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,42 [0,47; 4,25]; p-Wert: 0,5297). Zu diesem Zeitpunkt traten im Dupilumab-Arm bei 10,6% und im Kontrollarm bei 7,5% der Patienten aus West-Europa Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) auf. Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegt keine relevante Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und

Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse wird nur die für die Nutzenbewertung relevante Analyse (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use) dargestellt, die Ergebnisse der hochkonservativen Sensitivitätsanalyse befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3

Mortalität

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme trat ein Todesfall auf. In dem Behandlungsarm, in dem die Dupilumab-Gabe wegen der höheren Dosierung (einmal jede Woche, QW) nicht der Zulassung entspricht, verstarb ein Patient aufgrund eines Verkehrsunfalls.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

CHRONOS (CAFE-like)

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

Morbidität: EASI - EASI 75 ($\geq 75\%$ Verbesserung des EASI Index Scores)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Relatives Risiko [RR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 2,26 [1,87; 2,72]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,57 [1,31; 1,88]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,99 [1,46; 2,70]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,16 [2,01; 4,97]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,65 [1,06; 2,56]; p-Wert: 0,0267).

Morbidität: EASI - EASI 90 ($\geq 90\%$ Verbesserung des EASI Index Scores)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 90 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,88 [2,04; 4,08]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,99 [1,52; 2,61]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 90 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,30 [1,97; 5,51]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 90 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 6,18 [2,43; 15,70]; p-Wert: 0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,99 [1,07; 3,70]; p-Wert: 0,0292).

Morbidität: Juckreiz (Peak Pruritus NRS) - Anteil der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,11 [1,68; 2,63]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,90 [1,48; 2,43]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,65 [1,65; 4,26]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,35 [1,36; 4,07]; p-Wert: 0,0023). Zu Woche 52 ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,58 [0,99; 2,53]; p-Wert: 0,0566).

Morbidität: Juckreiz (Peak Pruritus NRS) - Anteil der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,70 [1,43; 2,03]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,65 [1,36; 2,01]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,31 [1,60; 3,32]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,92 [1,29; 2,86]; p-Wert: 0,0013). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,69 [1,11; 2,57]; p-Wert: 0,0147).

Morbidität: Juckreiz (Peak Pruritus NRS) – Veränderung der NRS***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (Mittelwertdifferenz [MWD] [95%-KI]: -1,71 [-2,173; -1,239]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen (Hedges' g [95%-KI]: -0,833 [-1,061; -0,605] zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,71 [-2,371; -1,048]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,733 [-1,016; -0,449]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -1,79 [-2,320; -1,259]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen (Hedges' g [95%-KI]: -0,909 [-1,178; -0,640]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 16 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,4 [-2,3; -0,4]; p-Wert: 0,0044) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,748 [-1,259; -0,238]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,1 [-2,6; 0,4]; p-Wert: 0,1519).

Morbidität: SCORAD – SCORAD 50 (≥50% Verbesserung des SCORAD Scores)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,17 [1,82; 2,59]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,73 [1,47; 2,05]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,34 [1,69; 3,25]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,03 [1,99; 4,62]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,17 [1,51; 3,12]; p-Wert: <0,0001).

Morbidität: SCORAD – SCORAD 75 ($\geq 75\%$ Verbesserung des SCORAD Scores)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 75 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,43 [1,57; 3,75]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,22 [1,53; 3,22]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 75 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,93 [1,50; 5,70]; p-Wert: 0,0016).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 75 (RR [95%-KI]: 3,62 [0,88; 14,84]; p-Wert: 0,0740). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,49 [0,57; 3,89]; p-Wert: 0,4136).

Morbidität: SCORAD - SCORAD 90 ($\geq 90\%$ Verbesserung des SCORAD Scores)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 90 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 8,06 [2,62; 24,72]; p-Wert: 0,0003). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,72 [0,84; 3,52]; p-Wert: 0,1360).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 90 (RR [95%-KI]: 3,36 [0,95; 11,89]; p-Wert: 0,0596).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des SCORAD 90 (RR [95%-KI]: 0,88 [0,04; 20,77]; p-Wert: 0,9362). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,07 [0,23; 5,07]; p-Wert: 0,9285).

Morbidität: POEM - Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,49 [1,33; 1,67]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,47 [1,32; 1,65]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,70 [1,39; 2,09]; p-Wert: $<0,0001$).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,26]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,59 [1,24; 2,04]; p-Wert: 0,0002).

Morbidität: POEM - Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zugunsten der Therapie mit

Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,40 [1,27; 1,54]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,38 [1,26; 1,52]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,73 [1,43; 2,10]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,48 [1,20; 1,83]; p-Wert: 0,0003). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,46 [1,19; 1,78]; p-Wert: 0,0003).

Morbidität: POEM – Veränderung des POEM

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -6,8 [-8,20; -5,40]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -1,11 [-1,34; -0,88]) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,1 [-8,77; -5,42]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,07 [-1,32; -0,82]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -7,4 [-9,13; -5,70]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -1,162 [-1,430; -0,894]) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -7,0 [-10,2; -3,7]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -1,098 [-1,607; -0,588]) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -7,3 [-11,0; -3,6]; p-Wert: 0,0002) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -1,067 [-1,611; -0,523]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Morbidität: EQ-5D VAS - Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,27 [1,11; 1,46]; p-Wert: 0,0004). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,29 [1,15; 1,46]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,47 [1,22; 1,76]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$ (RR [95%-KI]: 1,00 [0,76; 1,33]; p-Wert: 0,9759). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,11 [0,90; 1,36]; p-Wert: 0,3240).

Morbidität: EQ-5D – Veränderung der VAS

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: 9,0 [5,21; 12,83], p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: 0,543 [0,314; 0,772]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 7,9 [3,80; 11,93]; p=0,0002) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: 0,491 [0,237; 0,745]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: 15,0 [9,89; 20,21]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: 0,782 [0,514; 1,049]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]: 0,4 [-8,2; 9,0]; p-Wert: 0,9246).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: 2,6 [-7,1; 12,3]; p-Wert: 0,5981).

Morbidität: symptomatischer Schub - Anzahl symptomatischer Schübe***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 17 (N=106) und im Kontrollarm 216 symptomatische Schübe (N=315) auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (Rate Ratio [95%-KI]: 0,22 [0,128; 0,391]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CHRONOS (CAFE-like)***

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 5 (N=23) und im Kontrollarm 61 (N=61) symptomatische Schübe auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,24 [0,075; 0,747]; p-Wert: 0,0141).

Morbidität: symptomatischer Schub – Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (Hazard Ratio [HR] [95%-KI]: 0,205 [0,089; 0,472]).

Zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,256 [0,148; 0,445]).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,280 [0,065; 1,206]).

Zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub zugunsten von Dupilumab (HR [95%-KI]: 0,346 [0,120; 0,996]).

Morbidität: Schlafstörungen – Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -1,3 [-1,8; -0,9]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,647 [-0,876; -0,418]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,2 [-1,6; -0,7]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,610 [-0,864; -0,356]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -2,0 [-2,6; -1,3]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,820 [-1,088; -0,552]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -1,7 [-2,9; -0,4]; p-Wert: 0,0091) Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch ist dieser nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,690 [-1,205; -0,175]).

Zu Woche 52 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -0,8 [-1,9; 0,4]; p-Wert: 0,1862).

Morbidität: Schlafstörungen - Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen - Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Abnahme ≥ 1 Kategorie der Frage 2 des POEM zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,42 [1,24; 1,62]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,45 [1,27; 1,65]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,38 [1,12; 1,69]; p-Wert: 0,0022).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,53 [1,18; 1,96]; p-Wert: 0,0011). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,46 [1,19; 1,78]; p-Wert: 0,0003).

Morbidität: Schlafstörungen - Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen - Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Schlafstörungen anhand der Einzelkomponente (Frage 2) des POEM für Anteil der 0 oder 1 Responder mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,71 [1,35; 2,18]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,08 [1,64; 2,64]; p-Wert: $<0,0001$).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,09 [1,36; 3,22]; p-Wert: 0,0008).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,34 [1,46; 3,75]; p-Wert: 0,0004). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,30 [1,53; 3,46]; p-Wert: <0,0001).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI - Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 3,34 [2,29; 4,87]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 2,46 [1,68; 3,62]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,31 [1,31; 4,07]; p-Wert: 0,0039).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 2,81 [0,77; 10,24]; p-Wert: 0,1175). Zu Woche 52 ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,86 [0,76; 4,53]; p-Wert: 0,1720).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI - Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 ***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,31 [1,17; 1,47]; p-Wert: <0,0001). Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,27 [1,15; 1,41]; p-Wert: <0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,74 [1,40; 2,17]; p-Wert: <0,0001).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,26 [0,99; 1,62]; p-Wert: 0,0636). Zu Woche 52 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,24 [1,06; 1,45]; p-Wert: 0,0069).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI – Veränderung des DLQI***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Es zeigt sich unter Verwendung der All-Observed Values Analyse zu Woche 16 ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -3,5 [-4,62; -2,44]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,737 [-0,965; -0,509]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -3,7 [-4,88; -2,56]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,811 [-1,063; -0,558]) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -4,8 [-6,13; -3,49]; p-Wert: <0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95%-KI]: -0,977 [-1,245; -0,708]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS (CAFE-like)

Für die CAFE-like-Population zeigt sich nach 16 Wochen ein statistisch signifikanter (MWD [95%-KI]: -3,1 [-5,7; -0,6]; p-Wert: 0,0141) Unterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch ist dieser nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,640 [-1,149; -0,131]).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 52 statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -4,0 [-6,9; -1,1]; p-Wert: 0,0082), jedoch nicht klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,737 [-1,279; -0,195]).

Im Großteil der Fälle bestätigt die hochkonservative Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Analysen.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,95; 1,24]; p-Wert: 0,2426). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,07 [0,99; 1,15]; p-Wert: 0,0834).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,04 [0,87; 1,23]; p-Wert: 0,6851).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (RR [95%-KI]: 0,98 [0,73; 1,33]; p-Wert: 0,9057). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,88; 1,18]; p-Wert: 0,8248).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild (RR [95%-KI]: 1,39 [1,05; 1,84]; p-Wert: 0,0234). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,28 [0,91; 1,80]; p-Wert: 0,1547).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild (RR [95%-KI]: 1,51 [1,02; 2,25]; p-Wert: 0,0403).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild (RR [95%-KI]: 1,27 [0,63; 2,57];

p-Wert: 0,5053). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,69 [0,68; 4,25]; p-Wert: 0,2606).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad moderat (RR [95%-KI]: 0,83 [0,60; 1,16]; p-Wert: 0,2757). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,99 [0,80; 1,22]; p-Wert: 0,9254).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad moderat (RR [95%-KI]: 0,82 [0,55; 1,22]; p-Wert: 0,3267).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad moderat (RR [95%-KI]: 0,92 [0,48; 1,78]; p-Wert: 0,8142). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,03 [0,67; 1,60]; p-Wert: 0,8862).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer (RR [95%-KI]: 1,04 [0,34; 3,20]; p-Wert: 0,9437). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,95 [0,48; 1,89]; p-Wert: 0,8936).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer (RR [95%-KI]: 0,50 [0,18; 1,43]; p-Wert: 0,1974).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer (RR [95%-KI]: 0,42 [0,05; 3,34]; p-Wert: 0,4146). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,54 [0,17; 1,73]; p-Wert: 0,3021).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (RR [95%-KI]: 1,43 [0,36; 5,63]; p-Wert: 0,6073). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,20; 1,64]; p-Wert: 0,2988).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,14; 7,04]; p-Wert: 0,9925).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (RR [95%-KI]: 5,08 [0,48; 53,49]; p-Wert: 0,1757). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,18; 3,91]; p-Wert: 0,8317).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (RR [95%-KI]: 0,19 [0,03; 1,43]; p-Wert: 0,1068). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 1,12]; p-Wert: 0,0755).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (RR [95%-KI]: 1,27 [0,12; 13,37]; p-Wert: 0,8418). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,25; 6,49]; p-Wert: 0,7732).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung****CHRONOS*

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen (RR [95%-KI]: 8,54 [0,35; 208,12]; p-Wert: 0,1880). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,91 [0,32; 11,28]; p-Wert: 0,4755).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“*CAFE*

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 3,03 [0,12; 73,51]; p-Wert: 0,4960).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,03; 11,77]; p-Wert: 0,7155). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,92]; p-Wert: 0,4912).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Opportunistische Infektionen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich opportunistischer Infektionen (RR [95%-KI]: 0,48 [0,06; 3,92]; p-Wert: 0,4912). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,52 [0,12; 2,31]; p-Wert: 0,3909).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Schwere Infektionen)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich schwerer Infektionen (RR [95%-KI]: 0,57 [0,03; 11,77]; p-Wert: 0,7155). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,26 [0,01; 4,64]; p-Wert: 0,3588).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich in der Studie CAFE kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 3,03 [0,12; 73,51]; p-Wert: 0,4960).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Akute allergische Reaktionen)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich allergischer Reaktionen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,34 [0,01; 8,17]; p-Wert: 0,5032).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 traten bei keinem Patienten Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome auf. Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,04; 23,12]; p-Wert: 0,9743).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 traten bei keinem Patienten Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome auf.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Superinfektionen [Hautinfektionen ohne Herpesinfektionen])

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 52 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Superinfektionen (RR [95%-KI]: 0,61 [0,34; 1,10]; p-Wert: 0,1015).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,22 [0,05; 1,01]; p-Wert: 0,0521).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 52 kein signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,02 [0,35; 2,93]; p-Wert: 0,9756).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Anzahl der Superinfektionen [Hautinfektionen ohne Herpesinfektionen])

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm 15 und im Kontrollarm 80 Superinfektionen auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,52 [0,273; 0,990]; p-Wert: 0,0467).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CAFE***

Zu Woche 16 traten im Dupilumab-Arm zwei und im Kontrollarm zehn Superinfektionen auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Behandlung (Rate Ratio [95%-KI]: 0,20 [0,044; 0,943]; p-Wert: 0,0418).

CHRONOS (CAFE-like)

Zu Woche 52 traten im Dupilumab-Arm vier und im Kontrollarm elf Superinfektionen auf. Da für die CHRONOS-Teilpopulation (CAFE-like) das Negativ-Binomial-Modell nicht konvergiert, wird kein Vergleich dargestellt.

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,80]; p-Wert: 0,0026). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,80 [0,63; 0,997]; p-Wert: 0,0471).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“***CHRONOS (CAFE-like)***

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 hinsichtlich der Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,61 [0,29; 1,30]; p-Wert: 0,1998). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,56; 1,28]; p-Wert: 0,4319).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes)***Gesamtpopulation gemäß Zulassung******CHRONOS***

Hinsichtlich der atopischen Dermatitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,41 [0,23; 0,72]; p-Wert: 0,0019). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter

Behandlungsunterschied zugunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93]; p-Wert: 0,0134).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Bezüglich der atopischen Dermatitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,50 [0,23; 1,13]; p-Wert: 0,0961).

CHRONOS (CAFE-like)

Bezüglich der atopischen Dermatitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 16 (RR [95%-KI]: 0,61 [0,26; 1,42]; p-Wert: 0,2487). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,40]; p-Wert: 0,6913).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Augenerkrankungen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Augenerkrankungen (SOC) zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 3,47 [1,97; 6,11]; p-Wert: $<0,0001$). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 2,12 [1,44; 3,12]; p-Wert: 0,0001).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Augenerkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 1,41 [0,77; 2,59]; p-Wert: 0,2636).

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Augenerkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 1,78 [0,77; 4,13]; p-Wert: 0,1802). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,59; 2,76]; p-Wert: 0,5443).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Bezüglich der allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 2,00 [0,78; 5,14]; p-Wert: 0,1476). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,96 [1,001; 3,83]; p-Wert: 0,0495).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Bezüglich der allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 2,31 [0,99; 5,38]; p-Wert: 0,0531).

CHRONOS (CAFE-like)

Bezüglich der allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,06; 4,13]; p-Wert: 0,5266). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,35; 4,68]; p-Wert: 0,7185).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden (SOC) zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,79 [1,07; 2,99]; p-Wert: 0,0267). Zu Woche 52 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,63 [1,09; 2,43]; p-Wert: 0,0171).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

In der CAFE-like-Population zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der allgemeine Erkrankungen und Beschwerden (SOC) (RR [95%-

KI]: 1,13 [0,38; 3,32]; p-Wert: 0,8248). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,98 [0,39; 2,45]; p-Wert: 0,9613).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Bezüglich der Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 1,75 [0,85; 3,59]; p-Wert: 0,1266). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 1,91 [1,05; 3,46]; p-Wert: 0,0329).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Bezüglich Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 0,85 [0,18; 3,91]; p-Wert: 0,8317). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,51 [0,12; 2,15]; p-Wert: 0,3580).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 1,12 [0,83; 1,53]; p-Wert: 0,4553).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Bezüglich Konjunktivitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Dupilumab-Therapie (RR [95%-KI]: 4,04 [1,17; 13,90]; p-Wert: 0,0270).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu Woche 16 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,95 [0,50; 1,82]; p-Wert: 0,8879). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,73 [0,43; 1,23]; p-Wert: 0,2347).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) (RR [95%-KI]: 0,57 [0,26; 1,23]; p-Wert: 0,1505).

CHRONOS (CAFE-like)

Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu Woche 16 keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 0,28 [0,04; 2,11]; p-Wert: 0,2179). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 0,20 [0,03; 1,41]; p-Wert: 0,1059).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen)

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Zu Woche 16 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (RR [95%-KI]: 0,78 [0,33; 1,88]; p-Wert: 0,5803). Zu Woche 52 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 0,66 [0,35; 1,22]; p-Wert: 0,1817).

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CHRONOS (CAFE-like)

Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu Woche 16 keinen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,27 [0,12; 13,37]; p-Wert: 0,8418). Zu Woche 52 besteht kein

statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (RR [95%-KI]: 1,53 [0,39; 5,89]; p-Wert: 0,5405).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

In der Studie CAFE zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) (RR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 1,01]; p-Wert: 0,0522).

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT (PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums)

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Hinsichtlich der allergischen Rhinitis (PT) zeigt sich zu Woche 16 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR [95%-KI]: 7,07 [0,88; 56,45]; p-Wert: 0,0652).

Subgruppenanalyse

Gesamtpopulation gemäß Zulassung

CHRONOS

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung der CHRONOS-Studie ergaben sich für die Endpunkte Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4), SCORAD 75, SCORAD 90, POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4), EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$), DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1) zu keinem der untersuchten Zeitpunkte Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter, das Geschlecht, die Region, den Schweregrad der Erkrankung oder die Zugehörigkeit zur Subpopulation 3 (CHRONOS [CAFE-like]). Für den EASI 75 zeigte sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,0177) und zu Woche 52 durch die Region (p=0,0397). Für den EASI 90 liegt zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,0459) vor. Für den SCORAD 50 zeigte sich zu

Woche 16 eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0042$). Für die Anzahl symptomatischer Schübe ergibt sich für den Auswertungszeitpunkt 52 Wochen eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0098$) und den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p<0,0001$). Für die Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub ergibt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch das Alter ($p=0,0376$). Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen anhand der VAS des SCORAD, zeigen sich zu Woche 16 und Woche 52 Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0009$; $p=0,0341$) und zu Woche 16 für den Schweregrad der Erkrankung ($p<0,0001$). Für die Einzelkomponente des POEM (Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen) zeigt sich zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0473$). Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die milden, moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen zeigen sich keine Effektmodifikationen. Für den Endpunkt Anzahl der Superinfektionen besteht zu Woche 52 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p=0,0271$). Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Superinfektion zeigt sich keine Effektmodifikation. Mit Ausnahme des PT allergische Konjunktivitis und des PT Reaktionen an der Injektionsstelle ergaben sich für unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens mehr als fünf Prozentpunkte betrug, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren. Für das Auftreten einer allergischen Konjunktivitis (PT) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p=0,0344$), für die Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) zeigen sich jeweils Effektmodifikationen durch das Geschlecht ($p=0,0150$) und die Zugehörigkeit zur Subpopulation 3 (CAFE-like) ($p=0,0315$).

Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Teilpopulation mit „high unmet medical need“

CAFE

Für die Studie CAFE ergaben sich für die Endpunkte EASI 75, EASI 90, Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4), SCORAD 75, SCORAD 90, POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4), EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$), Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen (Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen), DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1) zu Woche 16 keine Effektmodifikationen durch das Alter, das Geschlecht, die Region, den Schweregrad der Erkrankung und die Ciclosporin-Vorbehandlung. Für den SCORAD 50 zeigte sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung ($p=0,0401$). Hinsichtlich der VAS des SCORAD für Schlafstörungen zeigt sich zu Woche 16 eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung zu Baseline ($p=0,0057$). Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die moderaten und schweren unerwünschten Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie für die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zeigten sich keine

Effektmodifikationen. Für milde unerwünschte Ereignisse besteht eine Effektmodifikation durch die Ciclosporin-Vorbehandlung ($p=0,0406$). Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich für atopische Dermatitis (PT), Augenerkrankungen (SOC), allergische Konjunktivitis (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Konjunktivitis (PT), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) und allergische Rhinitis (PT) keine Effektmodifikation. Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) zeigte sich eine Effektmodifikation durch die Region ($p=0,0262$).

Da keine entgegengesetzt-gerichteten statistisch signifikanten Effekte bestehen, liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Tabelle 4-149: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], R668-AD-1424 [CAFE])

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Mortalität	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : - [-; -]
Morbidität	
EASI 75	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,26 [1,87; 2,72]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,57 [1,31; 1,88]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,46; 2,70]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,16 [2,01; 4,97]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,65 [1,06; 2,56]
EASI 90	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,88 [2,04; 4,08]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,52; 2,61]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,30 [1,97; 5,51]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 6,18 [2,43; 15,70]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,07; 3,70]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,11 [1,68; 2,63]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,90 [1,48; 2,43]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,65 [1,65; 4,26]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,35 [1,36; 4,07]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,58 [0,99; 2,53]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,70 [1,43; 2,03]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,65 [1,36; 2,01]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,31 [1,60; 3,32]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,92 [1,29; 2,86]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,69 [1,11; 2,57]
Veränderung der Peak Pruritus NRS	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -1,71 [-2,173; -1,239] Hedges' g: -0,833 [-1,061; -0,605]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -1,71 [-2,371; -1,048] Hedges' g: -0,733 [-1,016; -0,449]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -1,79 [-2,320; -1,259] Hedges' g: -0,909 [-1,178; -0,640]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -1,4 [-2,3; -0,4] Hedges' g: -0,748 [-1,259; -0,238]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -1,1 [-2,6; 0,4] Hedges' g: -0,464 [-1,101; 0,174]
SCORAD 50	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,17 [1,82; 2,59]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,73 [1,47; 2,05]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,34 [1,69; 3,25]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,03 [1,99; 4,62]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 2,17 [1,51; 3,12]
SCORAD 75	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,43 [1,57; 3,75]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,22 [1,53; 3,22]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,93 [1,50; 5,70]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,62 [0,88; 14,84]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,49 [0,57; 3,89]
SCORAD 90	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 8,06 [2,62; 24,72]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,72 [0,84; 3,52]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,36 [0,95; 11,89]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,88 [0,04; 20,77]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,07 [0,23; 5,07]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,49 [1,33; 1,67]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,47 [1,32; 1,65]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,70 [1,39; 2,09]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,76 [1,36; 2,26]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,59 [1,24; 2,04]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥3	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,40 [1,27; 1,54]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,38 [1,26; 1,52]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,73 [1,43; 2,10]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,48 [1,20; 1,83]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,46 [1,19; 1,78]
Veränderung des POEM	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -6,8 [-8,20; -5,40] Hedges' g: -1,11 [-1,34; -0,88]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -7,1 [-8,77; -5,42] Hedges' g: -1,07 [-1,32; -0,82]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -7,4 [-9,13; -5,70] Hedges' g: -1,162 [-1,430; -0,894]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -7,0 [-10,2; -3,7] Hedges' g: -1,098 [-1,607; -0,588]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -7,3 [-11,0; -3,6] Hedges' g: -1,067 [-1,611; -0,523]
Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [1,11; 1,46]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,29 [1,15; 1,46]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,47 [1,22; 1,76]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,00 [0,76; 1,33]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,11 [0,90; 1,36]
Veränderung der VAS des EQ-5D	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : 9,0 [5,21; 12,83] Hedges' g: 0,543 [0,314; 0,772]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : 7,9 [3,80; 11,93] Hedges' g: 0,491 [0,237; 0,745]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : 15,0 [9,89; 20,21] Hedges' g: 0,782 [0,514; 1,049]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : 0,4 [-8,2; 9,0] Hedges' g: 0,025 [-0,490; 0,540]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : 2,6 [-7,1; 12,3] Hedges' g: 0,147 [-0,405; 0,699]
Anzahl symptomatischer Schübe	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,22 [0,128; 0,391]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,24 [0,075; 0,747]
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	HR ⁴ : 0,205 [0,089; 0,472]
CHRONOS 52 Wochen	HR ⁴ : 0,256 [0,148; 0,445]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	HR ⁴ : 0,280 [0,065; 1,206]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	HR ⁴ : 0,346 [0,120; 0,996]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -1,3 [-1,8, -0,9] Hedges' g: -0,647 [-0,876, -0,418]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -1,2 [-1,6; -0,7] Hedges' g: -0,610 [-0,864; -0,356]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -2,0 [-2,6; -1,3] Hedges' g: -0,820 [-1,088; -0,552]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -1,7 [-2,9; -0,4] Hedges' g: -0,690 [-1,205; -0,175]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -0,8 [-1,9; 0,4] Hedges' g: -0,371 [-0,925; 0,182]
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,42 [1,24; 1,62]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,45 [1,27; 1,65]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,38 [1,12; 1,69]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,53 [1,18; 1,96]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,46 [1,19; 1,78]
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,71 [1,35; 2,18]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,08 [1,64; 2,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,09 [1,36; 3,22]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,34 [1,46; 3,75]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 2,30 [1,53; 3,46]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 3,34 [2,29; 4,87]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,46 [1,68; 3,62]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,31 [1,31; 4,07]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,81 [0,77; 10,24]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,86 [0,76; 4,53]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,31 [1,17; 1,47]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [1,15; 1,41]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,74 [1,40; 2,17]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,26 [0,99; 1,62]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,24 [1,06; 1,45]
Veränderung des DLQI	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -3,5 [-4,62; -2,44] Hedges' g: -0,737 [-0,965; -0,509]
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -3,7 [-4,88; -2,56] Hedges' g: -0,811 [-1,063; -0,558]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -4,8 [-6,13; -3,49] Hedges' g: -0,977 [-1,245; -0,708]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -3,1 [-5,7; -0,6] Hedges' g: -0,640 [-1,149; -0,131]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -4,0 [-6,9; -1,1] Hedges' g: -0,737 [-1,279; -0,195]
Sicherheit	
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,08 [0,95; 1,24]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,07 [0,99; 1,15]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,04 [0,87; 1,23]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,98 [0,73; 1,33]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,02 [0,88; 1,18]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,39 [1,05; 1,84]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,28 [0,91; 1,80]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,51 [1,02; 2,25]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,63; 2,57]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,69 [0,68; 4,25]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,83 [0,60; 1,16]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,99 [0,80; 1,22]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,82 [0,55; 1,22]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,92 [0,48; 1,78]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,03 [0,67; 1,60]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,04 [0,34; 3,20]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,48; 1,89]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,50 [0,18; 1,43]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,42 [0,05; 3,34]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,54 [0,17; 1,73]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,43 [0,36; 5,63]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,20; 1,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,01 [0,14; 7,04]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 5,08 [0,48; 53,49]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,85 [0,18; 3,91]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,19 [0,03; 1,43]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,11; 1,12]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,12; 13,37]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,25; 6,49]
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	
UESI - Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 8,54 [0,35; 208,12]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,91 [0,32; 11,28]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,03 [0,12; 73,51]
UESI - Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,03; 11,77]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,48 [0,06; 3,92]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]
UESI - Opportunistische Infektionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,48 [0,06; 3,92]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,52 [0,12; 2,31]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]
UESI - Schwere Infektionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,03; 11,77]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,26 [0,01; 4,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,03 [0,12; 73,51]
UESI - Akute allergische Reaktionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,04; 23,12]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,04; 23,12]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,01; 8,17]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
UESI - Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,04; 23,12]
UESI - Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,61 [0,34; 1,10]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,22 [0,05; 1,01]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,02 [0,35; 2,93]
UESI - Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,52 [0,273; 0,990]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,20 [0,044; 0,943]
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,52 [0,34; 0,80]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,80 [0,63; 0,997]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,61 [0,29; 1,30]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,85 [0,56; 1,28]
PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,41 [0,23; 0,72]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,71 [0,54; 0,93]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,50 [0,23; 1,13]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,61 [0,26; 1,42]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,92 [0,60; 1,40]
SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 3,47 [1,97; 6,11]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,12 [1,44; 3,12]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,41 [0,77; 2,59]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,78 [0,77; 4,13]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,59; 2,76]
PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,00 [0,78; 5,14]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,96 [1,001; 3,83]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,31 [0,99; 5,38]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,51 [0,06; 4,13]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,35; 4,68]
SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,79 [1,07; 2,99]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,63 [1,09; 2,43]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,13 [0,38; 3,32]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,98 [0,39; 2,45]
PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,75 [0,85; 3,59]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,91 [1,05; 3,46]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,85 [0,18; 3,91]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,51 [0,12; 2,15]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,12 [0,83; 1,53]
PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 4,04 [1,17; 13,90]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,95 [0,50; 1,82]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe Effektschätzer [95%-KI]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,73 [0,43; 1,23]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,57 [0,26; 1,23]
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 0,28 [0,04; 2,11]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 0,20 [0,03; 1,41]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,78 [0,33; 1,88]
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,66 [0,35; 1,22]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [0,12; 13,37]
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,53 [0,39; 5,89]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 0,34 [0,11; 1,01]
PT allergische Rhinitis aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 7,07 [0,88; 56,45]
<p>1: Alle RR lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert</p> <p>2: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>3: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52 adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>4: HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschte Ereignissen von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Tabelle 4-150: Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], 52-Wochen-Ergebnisse aus dem aktualisierten Studienbericht [Datenschnitt: 16. Dezember 2016])

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Mortalität	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	0/110 (0,0) vs. 0/315 (0,0) RR ¹ : - [-; -]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	0/24 (0,0) vs. 0/61 (0,0) RR ¹ : - [-; -]
Morbidität	
EASI 75	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	72/99 (72,7) vs. 127/265 (47,9) RR ¹ : 1,52 [1,28; 1,81]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	14/21 (66,7) vs. 22/54 (40,7) RR ¹ : 1,64 [1,05; 2,54]
EASI 90	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	56/99 (56,6) vs. 74/265 (27,9) RR ¹ : 2,03 [1,56; 2,63]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	11/21 (52,4) vs. 14/54 (25,9) RR ¹ : 2,02 [1,10; 3,71]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	53/76 (69,7) vs. 73/198 (36,9) RR ¹ : 1,89 [1,50; 2,39]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	10/15 (66,7) vs. 19/43 (44,2) RR ¹ : 1,51 [0,92; 2,46]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	63/79 (79,7) vs. 96/203 (47,3) RR ¹ : 1,69 [1,40; 2,02]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	12/15 (80,0) vs. 20/44 (45,5) RR ¹ : 1,76 [1,17; 2,65]
Veränderung der Peak Pruritus NRS	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	N=79 vs. N=208 MWD ² : -1,73 [-2,321; -1,145] Hedges' g: -0,765 [-1,025; -0,506]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	N= 15 vs. N=45 MWD ² : -1,1 [-2,6; 0,3] Hedges' g: -0,476 [-1,087; 0,136]
SCORAD 50	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	81/99 (81,8) vs. 128/263 (48,7) RR ¹ : 1,68 [1,44; 1,96]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	19/21 (90,5) vs. 21/52 (40,4) RR ¹ : 2,24 [1,57; 3,21]
SCORAD 75	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	39/99 (39,4) vs. 46/263 (17,5) RR ¹ : 2,25 [1,57; 3,22]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	5/21 (23,8) vs. 9/52 (17,3) RR ¹ : 1,38 [0,52; 3,62]
SCORAD 90	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	12/99 (12,1) vs. 18/263 (6,8) RR ¹ : 1,77 [0,89; 3,54]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	2/21 (9,5) vs. 5/52 (9,6) RR ¹ : 0,99 [0,21; 4,71]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	91/99 (91,9) vs. 167/263 (63,5) RR ¹ : 1,45 [1,30; 1,61]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	20/21 (95,2) vs. 31/53 (58,5) RR ¹ : 1,63 [1,27; 2,08]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	97/99 (98,0) vs. 183/263 (69,6) RR ¹ : 1,41 [1,29; 1,53]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	21/21 (100,0) vs. 35/53 (66,0) RR ¹ : 1,49 [1,21; 1,82]
Veränderung des POEM	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	N=99 vs. N=263 MWD ² : -7,0 [-8,56; -5,53] Hedges' g: -1,079 [-1,310; -0,847]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	N=21 vs. N=53 MWD ² : -7,3 [-10,7; -3,8] Hedges' g: -1,097 [-1,614; -0,579]
Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	84/98 (85,7) vs. 179/263 (68,1) RR ¹ : 1,26 [1,12; 1,41]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	17/21 (81,0) vs. 43/53 (81,1) RR ¹ : 1,00 [0,78; 1,27]
Veränderung der VAS des EQ-5D	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	N=98 vs. N=263 MWD ² : 6,4 [2,64; 10,20] Hedges' g: 0,394 [0,162; 0,627]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	N=21 vs. N=53 MWD ² : -2,5 [-12,1; 7,1] Hedges' g: -0,138 [-0,661; 0,385]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Anzahl symptomatischer Schübe	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	N=106 vs. N=315 Rate Ratio ³ : 0,23 [0,136; 0,400]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	N=23 vs. N=61 Rate Ratio ³ : 0,23 [0,074; 0,725]
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen ⁵	15/106 (14,2) vs. 134/315 (42,5) HR ⁴ : 0,262 [0,154; 0,448]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen ⁶	4/23 (17,4) vs. 28/61 (45,9) HR ⁴ : 0,333 [0,116; 0,957]
Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	N=99 vs. N=263 MWD ² : -1,2 [-1,6; -0,7] Hedges' g: -0,612 [-0,844; -0,380]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	N=21 vs. N=52 MWD ² : -0,9 [-2,0; 0,1] Hedges' g: -0,460 [-0,982; 0,063]
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥1 Kategorie	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	86/99 (86,9) vs. 159/263 (60,5) RR ¹ : 1,44 [1,27; 1,63]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	20/21 (95,2) vs. 36/53 (67,9) RR ¹ : 1,40 [1,14; 1,73]
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen – Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥2 Kategorien erreichen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	62/99 (62,6) vs. 88/263 (33,5) RR ¹ : 1,87 [1,49; 2,35]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	16/21 (76,2) vs. 19/53 (35,8) RR ¹ : 2,13 [1,38; 3,27]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	45/99 (45,5) vs. 47/264 (17,8) RR ¹ : 2,55 [1,82; 3,58]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	7/21 (33,3) vs. 9/54 (16,7) RR ¹ : 2,00 [0,86; 4,68]
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥4	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	91/99 (91,9) vs. 187/264 (70,8) RR ¹ : 1,30 [1,18; 1,43]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	21/21 (100,0) vs. 43/54 (79,6) RR ¹ : 1,24 [1,06; 1,44]
Veränderung des DLQI	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	N=99 vs. N=264 MWD ² : -3,5 [-4,57; -2,51] Hedges' g: -0,793 [-1,024; -0,561]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	N=21 vs. N=54 MWD ² : -3,7 [-6,4; -1,0] Hedges' g: -0,703 [-1,219; -0,187]
Sicherheit	
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	101/110 (91,8) vs. 278/315 (88,3) RR ¹ : 1,04 [0,97; 1,11]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	22/24 (91,7) vs. 58/61 (95,1) RR ¹ : 0,96 [0,84; 1,10]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	31/110 (28,2) vs. 77/315 (24,4) RR ¹ : 1,15 [0,81; 1,65]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	5/24 (20,8) vs. 9/61 (14,8) RR ¹ : 1,41 [0,53; 3,78]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	60/110 (54,5) vs. 166/315 (52,7) RR ¹ : 1,04 [0,85; 1,26]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	14/24 (58,3) vs. 32/61 (52,5) RR ¹ : 1,11 [0,74; 1,68]
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	10/110 (9,1) vs. 35/315 (11,1) RR ¹ : 0,82 [0,42; 1,60]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	3/24 (12,5) vs. 17/61 (27,9) RR ¹ : 0,45 [0,14; 1,39]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	4/110 (3,6) vs. 20/315 (6,3) RR ¹ : 0,57 [0,20; 1,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	2/24 (8,3) vs. 6/61 (9,8) RR ¹ : 0,85 [0,18; 3,91],
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	3/110 (2,7) vs. 26/315 (8,3) RR ¹ : 0,33 [0,10; 1,07]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	2/24 (8,3) vs. 4/61 (6,6) RR ¹ : 1,27 [0,25; 6,49]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI)	
UESI – Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	2/110 (1,8) vs. 4/315 (1,3) RR ¹ : 1,43 [0,27; 7,71]
UESI – Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	1/110 (0,9) vs. 6/315 (1,9) RR ¹ : 0,48 [0,06; 3,92]
UESI - Opportunistische Infektionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	2/110 (1,8) vs. 11/315 (3,5) RR ¹ : 0,52 [0,12; 2,31]
UESI - Schwere Infektionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	0/110 (0,0) vs. 5/315 (1,6) RR ¹ : 0,26 [0,01; 4,64]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
UESI - Akute allergische Reaktionen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	2/110 (1,8) vs. 2/315 (0,6) RR ¹ : 2,86 [0,41; 20,09]
UESI - Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	0/110 (0,0) vs. 1/315 (0,3) RR ¹ : 0,95 [0,04; 23,12]
UESI - Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen ⁷	12/110 (10,9) vs. 57/315 (18,1) RR ¹ : 0,60 [0,34; 1,08]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen ⁸	4/24 (16,7) vs. 10/61 (16,4) RR ¹ : 1,02 [0,35; 2,93]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
UESI - Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen ⁹	N=110 vs. N=315 Rate Ratio ³ : 0,505 [0,2651; 0,9640]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen ¹⁰	N=24 vs. N=61 Rate Ratio ³ : - [-; -]
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	61/110 (55,5) vs. 196/315 (62,2) RR ¹ : 0,89 [0,74; 1,08]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	14/24 (58,3) vs. 43/61 (70,5) RR ¹ : 0,83 [0,57; 1,20]
PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	51/110 (46,4) vs. 179/315 (56,8) RR ¹ : 0,82 [0,65; 1,02]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	14/24 (58,3) vs. 40/61 (65,6) RR ¹ : 0,89 [0,61; 1,31]
SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	33/110 (30,0) vs. 46/315 (14,6) RR ¹ : 2,05 [1,39; 3,04]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	7/24 (29,2) vs. 15/61 (24,6) RR ¹ : 1,19 [0,55; 2,54]
PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung CHRONOS 52 Wochen	12/110 (10,9) vs. 17/315 (5,4) RR ¹ : 2,02 [0,997; 4,10]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	3/24 (12,5) vs. 6/61 (9,8) RR ¹ : 1,27 [0,35; 4,68]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
PT Blepharitis aus der SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	7/110 (6,4) vs. 3/315 (1,0) RR ¹ : 6,68 [1,76; 25,39]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	4/24 (16,7) vs. 2/61 (3,3) RR ¹ : 5,08 [0,996; 25,95]
SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	29/110 (26,4) vs. 53/315 (16,8) RR ¹ : 1,57 [1,05; 2,33]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	5/24 (20,8) vs. 13/61 (21,3) RR ¹ : 0,98 [0,39; 2,45]
PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	16/110 (14,5) vs. 25/315 (7,9) RR ¹ : 1,83 [1,02; 3,30]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	2/24 (8,3) vs. 10/61 (16,4) RR ¹ : 0,51 [0,12; 2,15]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	
CHRONOS 52 Wochen	11/110 (10,0) vs. 51/315 (16,2) RR ¹ : 0,62 [0,33; 1,14]

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation mit „high unmet medical need“ CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	3/24 (12,5) vs. 5/61 (8,2) RR ¹ : 1,53 [0,39; 5,89]
<p>1: Alle RR lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert</p> <p>2: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>3: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52 adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>4: HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>5: Im Dupilumab-Arm traten 18 und im Kontrollarm 221 symptomatische Schübe auf</p> <p>6: Im Dupilumab-Arm traten 5 und im Kontrollarm 62 symptomatische Schübe auf</p> <p>7: ohne 12 Wochen Follow-up (mit 12 Wochen Follow-up traten im Dupilumab-Arm bei 15 Patienten und im Kontrollarm bei 62 Patienten Superinfektionen auf)</p> <p>8: ohne 12 Wochen Follow-up (mit 12 Wochen Follow-up traten im Dupilumab-Arm bei 4 Patienten und im Kontrollarm bei 10 Patienten Superinfektionen auf)</p> <p>9: ohne 12 Wochen Follow-up traten im Dupilumab-Arm 15 und im Kontrollarm 83 Superinfektionen auf (mit 12 Wochen Follow-up traten im Dupilumab-Arm 21 und im Kontrollarm 91 Superinfektionen auf)</p> <p>10: ohne 12 Wochen Follow-up traten im Dupilumab-Arm 4 und im Kontrollarm 11 Superinfektionen auf (mit 12 Wochen Follow-up traten im Dupilumab-Arm 5 und im Kontrollarm 12 Superinfektionen auf); das Negativ-Binomial-Modell konvergierte nicht</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus</p>	

Die im aktualisierten Studienbericht dargestellten Ergebnisse und Analysen sind in Tabelle 4-150 zusammengefasst und sind vollständig mit den Ergebnissen der für die Nutzenbewertung relevanten initialen Analyse konsistent (EMA, 2017).

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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 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 4.3.1.3.1.1.**

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

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 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 4-156: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 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
- 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 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**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 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf zwei multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab in Kombination mit TCS (mit oder ohne TCI) gegenüber einer Behandlung mit TCS (\pm TCI) untersuchen. Da in beiden Studien die Möglichkeit einer patientenindividuellen Behandlung gegeben war, sind beide Studien als direkt vergleichende Studien zu der vom G-BA benannten ZVT, einer patientenindividuell optimierten Therapie, zu betrachten.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte doppelblinde Vergleichsstudien, die sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen und aufgrund der hohen Ergebnissicherheit dem höchsten Evidenzgrad entsprechen (Evidenzstufe Ib). Die Evidenz aus einer meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien ist der Evidenzstufe Ia zuzuordnen. Hervorzuheben sind insbesondere die folgenden Aspekte:

- Aufgrund der Verblindung ist der Therapieeffekt nicht nur für objektiv messbare Endpunkte, sondern auch für solche, die auf einer subjektiven Einschätzung des Patienten oder des behandelnden Arztes beruhen, ohne Verzerrung beurteilbar.
- Alle für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevante Endpunkte im Indikationsgebiet, wurden mit geeigneten Instrumenten erhoben und geeignet operationalisiert (4.2.5.2).
- In beiden Studien wurde eine - relativ zur jeweiligen Beobachtungsdauer - geringe Abbruchrate beobachtet (CAFE [16+12 Wochen]: jeweils 0,9%; CHRONOS [52+12 Wochen]: 8,5% im Dupilumab-Arm versus 16,5% im Kontrollarm), die keine nennenswerten (<10%-Punkte) Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweist. Insbesondere in der Langzeitstudie CHRONOS führte dies zusammen mit dem Konzept der Studie, das vorsah, möglichst alle Patienten bis zum geplanten Studienende weiter zu beobachten, zu einer nahezu vollständigen Datenerfassung der eingeschlossenen Patienten (Basis des ITT-Prinzips). Die niedrige Abbruchrate, insbesondere in der Kontrollgruppe, weist überdies darauf hin, dass die im Kontrollarm gegebene Intervention nicht als eine "Untertherapie" (Fortführung einer nicht ausreichenden Therapie) zu sehen ist, sondern als ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime, und unterstützt somit die Einschätzung von Sanofi-Aventis, dass in beiden Studien die ZVT adäquat umgesetzt ist.

- Beide Studien weisen neben der hohen internen Validität auch eine hohe externe Validität auf. Intention der CHRONOS-Studie war es, Langzeitdaten zu generieren, die sich möglichst eng an der Versorgungsrealität orientieren.
- Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Analysen der CHRONOS-Studie waren zum Großteil bereits durch das Studienprotokoll präspezifiziert (als Sensitivitätsanalyse 3 für binäre Endpunkte und Sensitivitätsanalyse 5 für stetige Endpunkte), eine Tatsache, die die Validität der entsprechenden Resultate für die vorliegende Nutzenbewertung erhöht.
- Ebenso präspezifiziert war die Selektion der CHRONOS Subpopulation (CAFE-like), eine Konkretisierung von Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf (Teilpopulation mit „high unmet medical need“), mit der man beabsichtigte, die Population der CAFE-Studie nachzuempfinden.

Fazit

Insgesamt können auf Basis zweier RCTs mit hoher Ergebnissicherheit, die jeweils einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten ZVT beinhalten und Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten machen, Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der ZVT abgeleitet werden, die als **Belege** zu werten sind.

Bemerkenswert ist hierbei, dass die Therapieeffekte in der CHRONOS- und CAFE-Studie - für nahezu alle Endpunkte - homogen sind. Somit trifft die Aussage zum Zusatznutzen gleichermaßen für die Gesamtpopulation wie auch für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zu.

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.

Die atopische Dermatitis ist eine chronische Hauterkrankung, in deren Verlauf sich Phasen von Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln (Werfel et al., 2016). Die Symptome, insbesondere der oft als unerträglich empfundene Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen, haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Besonders sichtbare Läsionen (Gesicht, Hals, Hände) haben einen negativen Einfluss auf das Selbstbewusstsein der Patienten (Zuberbier et al., 2006). Hinzu kommt die Ungewissheit über das zeitliche Auftreten der Exazerbationen. Dies kann zu erheblichen Störungen der Schul- und Arbeitsleistungen und Schwierigkeiten im sozialen Umfeld führen; die Patienten ziehen sich aus der Öffentlichkeit zurück. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen atopischer Dermatitis und psychischen Erkrankungen sowie Depressionen gezeigt (Takaki und Ishii, 2013; Dalgard et al., 2015; Eckert et al., 2016; Simpson et al., 2016; Werfel et al., 2016).

Eine Behandlung der atopischen Dermatitis mit kurativem Anspruch besteht zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Bei der Wahl der Therapie steht derzeit die Linderung der Symptomatik während der Exazerbationen im Mittelpunkt, da die verfügbaren Therapieoptionen Beschränkungen hinsichtlich der Anwendungsdauer unterworfen sind. Es existiert derzeit keine Therapie, die gezielt in den zugrunde liegenden chronischen Entzündungsprozess eingreift. Für viele Patienten mit leichteren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis bietet das momentan verfügbare Therapiespektrum ausreichende Möglichkeiten, die Symptomatik zu kontrollieren. Für Patienten mit mittelschweren und schweren Formen, insbesondere jedoch für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, besteht dagegen ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, da die bisherigen systemischen Therapieoptionen aufgrund gravierender Nebenwirkungen für eine Langzeitanwendung ungeeignet und darüber hinaus in vielen Fällen nicht ausreichend wirksam sind.

Darüber hinaus gibt es Patientengruppen, die für eine längerfristige systemische Therapie nicht geeignet sind. Systemische Glukokortikosteroide sollen wegen der starken Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit atopischer Dermatitis eingesetzt

werden und eine Einnahme sollte möglichst auf nur wenige Tage beschränkt bleiben bzw. bis maximal zwei oder drei Wochen erfolgen (IQWiG, 2017b). Ciclosporin wird für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten ebenfalls nicht empfohlen. Dabei handelt es sich insbesondere um Hypertonie und Niereninsuffizienz (Novartis Pharma GmbH, 2015). In einer Studie des Robert Koch-Instituts wurde unter 18- bis 79-Jährigen ein Anteil von 2,3% mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in Deutschland ermittelt (Girndt et al., 2016). Für die Hypertonie beträgt der entsprechende Anteil unter Erwachsenen etwa 28% (Robert Koch-Institut, 2014). Darüber hinaus kann ein Teil der Patienten aufgrund von Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen nicht mit Ciclosporin behandelt werden. Die gebräuchlichen Off-Label-Therapien stellen insbesondere für Frauen und Männer mit Kinderwunsch ein großes Problem dar: Methotrexat und Mycophenolat Mofetil sollten in der Schwangerschaft überhaupt nicht gegeben werden, Azathioprin allenfalls mit halbiertem Dosis (Garritsen et al., 2017). Es gibt auch Hinweise darauf, dass diese Wirkstoffe in die Spermatogenese eingreifen und so die Gefahr von Geburtsfehlern erhöhen. So wurde für Azathioprin ein teratogener Effekt bis zu 38 Monate nach der Einnahme beschrieben (Garritsen et al., 2017).

Der vollständig humane Antikörper Dupilumab (Dupixent[®]) ist seit mehreren Dekaden die erste Innovation im Therapiegebiet atopische Dermatitis, die den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden Population adressiert.

Dupilumab ist zugelassen für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (sanofi-aventis groupe, 2017). Das vorliegende Dossier stellt den Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der ZVT „patientenindividuell optimiertes Therapieregime“ dar.

Als Grundlage für die Nutzenbewertung werden die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien CHRONOS (R668-AD-1224) und CAFE (R668-AD-1424) herangezogen (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016b; Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2017b). Die Umsetzung der ZVT ist in beiden Studien gegeben, da für jeden einzelnen Patienten eine individuell am besten geeignete Therapieanpassung gewährleistet war:

Die Patienten konnten ihre Hintergrundtherapie mit TCS der Klassen I und II individuell an ihre jeweilige Symptomatik anpassen und gegebenenfalls sowohl eskalieren, als auch ganz absetzen. Problemregionen konnten in der Studie CHRONOS mit TCI behandelt werden. Wenn die Hintergrundtherapie die Symptome nicht ausreichend kontrollierte, konnten die Patienten mit Rescue-Therapien behandelt werden. Der Prüfarzt hatte dabei die Möglichkeit, die für den einzelnen Patienten optimale Therapie auszuwählen. Hierbei wurden individuelle Kriterien wie Therapieansprechen, Verträglichkeit oder Vorbehandlungen berücksichtigt. Patienten, die Rescue-Therapien erhielten, wurden weiter beobachtet, auch wenn sie die Studienmedikation unterbrechen mussten oder das Protokoll verletzt wurde. Für die Nutzenbewertung wurde der Vergleich der Behandlungsstrategien herangezogen, bei dem die Ergebnisse beider Interventionsgruppen unabhängig davon, ob eine Rescue-Therapie erfolgte oder nicht, gegenübergestellt wurden. Ein solches Vorgehen spiegelt am besten den Versorgungsalltag wieder und ist daher der für die Nutzenbewertung adäquate Weg.

Eine ausführliche Begründung für die Umsetzung der ZVT findet sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Bewertung erfolgt anhand von Endpunkten aus den patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Endpunkte und ihre Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten, zu denen signifikante Ergebnisse vorliegen, sind in Tabelle 4-160 zusammengefasst.

Tabelle 4-160: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Morbidität		
EASI 75		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,26 [1,87; 2,72]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,57 [1,31; 1,88]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,46; 2,70]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: gering
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,16 [2,01; 4,97]	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,65 [1,06; 2,56]	
EASI 90		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,88 [2,04; 4,08]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,52; 2,61]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 3,30 [1,97; 5,51]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: gering
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 6,18 [2,43; 15,70]	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,99 [1,07; 3,70]	
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,11 [1,68; 2,63]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,90 [1,48; 2,43]	

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,65 [1,65; 4,26] RR ¹ : 2,35 [1,36; 4,07]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 3		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,70 [1,43; 2,03] RR ¹ : 1,65 [1,36; 2,01]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 2,31 [1,60; 3,32] RR ¹ : 1,92 [1,29; 2,86] RR ¹ : 1,69 [1,108; 2,57]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: beträchtlich
Veränderung der Peak Pruritus NRS		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -1,71 [-2,173; -1,239] Hedges' g: -0,833 [-1,061; -0,605] MWD ² : -1,71 [-2,371; -1,048] Hedges' g: -0,733 [-1,016; -0,449]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -1,79 [-2,320; -1,259] Hedges' g: -0,909 [-1,178; -0,640]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -1,4 [-2,3; -0,4] Hedges' g: -0,748 [-1,259; -0,238]	
SCORAD 50		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,17 [1,82; 2,59]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,73 [1,47; 2,05]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,34 [1,69; 3,25]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 3,03 [1,99; 4,62]	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 2,17 [1,51; 3,12]	
SCORAD 75		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 2,43 [1,57; 3,75]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,22 [1,53; 3,22]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,93 [1,50; 5,70]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: beträchtlich

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
SCORAD 90		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 8,06 [2,62; 24,72]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: kein Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥4		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,49 [1,33; 1,67] RR ¹ : 1,47 [1,32; 1,65]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,70 [1,39; 2,09] RR ¹ : 1,76 [1,36; 2,26] RR ¹ : 1,59 [1,24; 2,04]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: gering
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥3		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,40 [1,27; 1,54] RR ¹ : 1,38 [1,26; 1,52]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,73 [1,43; 2,10] RR ¹ : 1,48 [1,20; 1,83] RR ¹ : 1,46 [1,19; 1,78]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: gering

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Veränderung des POEM		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -6,8 [-8,20; -5,40] Hedges' g: -1,11 [-1,34; -0,88]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -7,1 [-8,77; -5,42] Hedges' g: -1,07 [-1,32; -0,82]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -7,4 [-9,13; -5,70] Hedges' g: -1,162 [-1,430; -0,894]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -7,0 [-10,2; -3,7] Hedges' g: -1,098 [-1,607; -0,588]	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -7,3 [-11,0; -3,6] Hedges' g: -1,067 [-1,611; -0,523]	
Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,27 [1,11; 1,46]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: gering
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,29 [1,15; 1,46]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,47 [1,22; 1,76]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: gering

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Veränderung der VAS des EQ-5D		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : 9,0 [5,21; 12,83] Hedges' g: 0,543 [0,314; 0,772]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: gering
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : 7,9 [3,80; 11,93] Hedges' g: 0,491 [0,237; 0,745]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	MWD ² : 15,0 [9,89; 20,21] Hedges' g: 0,782 [0,514; 1,049]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
Anzahl symptomatischer Schübe		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,22 [0,128; 0,391]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,24 [0,075; 0,747]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	HR ⁴ : 0,205 [0,089; 0,472]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: erheblich
CHRONOS 52 Wochen	HR ⁴ : 0,256 [0,148; 0,445]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	HR ⁴ : 0,346 [0,120; 0,996]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: gering

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -1,3 [-1,8, -0,9] Hedges' g: -0,647 [-0,876, -0,418]	Endpunktkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -1,2 [-1,6; -0,7] Hedges' g: -0,610 [-0,864; -0,356]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -2,0 [-2,6; -1,3] Hedges' g: -0,820 [-1,088; -0,552]	Endpunktkategorie: schwere Symptome/Folgekomplikationen Ausmaß: erheblich
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen Anteil der Patienten mit einer Abnahme ≥ 1 Kategorie		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,42 [1,24; 1,62]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,45 [1,27; 1,65]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,38 [1,12; 1,69]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: gering
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 1,53 [1,18; 1,96]	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,46 [1,19; 1,78]	
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen Anteil der Patienten die Kategorie 0 oder 1 mit einer Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,71 [1,35; 2,18]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,08 [1,64; 2,64]	

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,09 [1,36; 3,22]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	RR ¹ : 2,34 [1,46; 3,75]	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 2,30 [1,53; 3,46]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 3,34 [2,29; 4,87]	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Ausmaß: erheblich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,46 [1,68; 3,62]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 2,31 [1,31; 4,07]	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Ausmaß: beträchtlich
Anteil der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥4		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,31 [1,17; 1,47]	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,27 [1,15; 1,41]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,74 [1,40; 2,17]	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Ausmaß: erheblich
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	RR ¹ : 1,24 [1,06; 1,45]	

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Veränderung des DLQI		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	MWD ² : -3,5 [-4,62; -2,44] Hedges' g: -0,737 [-0,965; -0,509]	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Ausmaß: erheblich
CHRONOS 52 Wochen	MWD ² : -3,7 [-4,88; -2,56] Hedges' g: -0,811 [-1,063; -0,558]	
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	MWD ² : -4,8 [-6,13; -3,49] Hedges' g: -0,977 [-1,245; -0,708]	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Ausmaß: Kein Zusatznutzen
CHRONOS (CAFE-like) 16 Wochen	MWD ² : -3,1 [-5,7; -0,6] Hedges' g: -0,640 [-1,149; -0,131]	
CHRONOS (CAFE-like) 52 Wochen	MWD ² : -4,0 [-6,9; -1,1] Hedges' g: -0,737 [-1,279; -0,195]	
Sicherheit		
Schweregrad mild		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,39 [1,05; 1,84]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Kein Zusatznutzen
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 1,51 [1,02; 2,25]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Kein Zusatznutzen

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)		
UESI - Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 52 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,52 [0,273; 0,990]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	Rate Ratio ³ : 0,20 [0,044; 0,943]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,52 [0,34; 0,80]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Ausmaß: Kein Zusatznutzen
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,80 [0,63; 0,997]	
PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 0,41 [0,23; 0,72]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Ausmaß: Kein Zusatznutzen
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 0,71 [0,54; 0,93]	
SOC Augenerkrankungen		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 3,47 [1,97; 6,11]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Geringerer Nutzen als ZVT Ausmaß: beträchtlich
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 2,12 [1,44; 3,12]	

Endpunkt	Dupilumab vs. ZVT Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Ableitung des Ausmaßes des ZN
PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,96 [1,001; 3,83]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Kein Zusatznutzen
SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 16 Wochen	RR ¹ : 1,79 [1,07; 2,99]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere)
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,63 [1,09; 2,43]	Symptome/Folgekomplikationen Kein Zusatznutzen
PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden		
Gesamtpopulation gemäß Zulassung		
CHRONOS 52 Wochen	RR ¹ : 1,91 [1,05; 3,46]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Kein Zusatznutzen
PT Konjunktivitis aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Teilpopulation mit „high unmet medical need“		
CAFE 16 Wochen	RR ¹ : 4,04 [1,17; 13,90]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome/Folgekomplikationen Geringerer Nutzen als ZVT Ausmaß: gering
<p>1: Alle RR lokal berechnet, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation; falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für lokale Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert</p> <p>2: Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>3: Berechnet mit einem Negativ-Binomial-Modell, mit der Gesamtzahl der Ereignisse von der ersten Dosis bis zu Woche 52 adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>4: HR berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell adjustiert für Stratifikationsfaktoren</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; ZN: Zusatznutzen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Im Folgenden werden die Ergebnisse zunächst auf Endpunktebene zusammengeführt und im Anschluss eine zusammenfassende Nutzaussage zu Dupilumab vorgenommen. Die Ableitung erfolgt dabei primär anhand der Ergebnisse der CHRONOS-Studie zu Woche 52, da bei der auf Dauer angelegten Behandlung mit Dupilumab vor allem langfristige Therapieeffekte für die Beurteilung des Zusatznutzens im Vordergrund stehen. Bei studienübergreifend konsistenten Ergebnissen wird die Ableitung eines Zusatznutzens durch die Ergebnisse der CAFE-Studie gestützt. In diesen Fällen liegen konsistente Daten aus zwei Studien vor, so dass Ergebnisse der Wahrscheinlichkeit „Beleg“ abgeleitet werden können.

Mortalität

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ verstarb ein Patient in einem bewertungsrelevanten Studienarm. Für die Mortalität kann daher kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Morbidität

EASI

Der EASI beschreibt das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche und die Intensität der Hautveränderungen und somit deutlich sichtbare Zeichen der Erkrankung, die den Patienten erheblich beeinträchtigen können. Patienten mit einem EASI über 21 gelten als schwer erkrankt (s. Tabelle 4-5). Der mediane Ausgangswert lag in beiden Studien bei etwa 30 und damit deutlich im Bereich der schweren Erkrankung. Der EASI wird daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

EASI 75

Das EASI-75-Ansprechen war co-primärer Endpunkt in der Studie CHRONOS und primärer Endpunkt in der Studie CAFE.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,26 [1,87; 2,72] bzw. 1,57 [1,31; 1,88]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 1,99 [1,46; 2,70]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 3,16 [2,01; 4,97]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,65 [1,06; 2,56]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Somit ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

EASI 90

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,88 [2,04; 4,08] bzw. 1,99 [1,52; 2,61]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 3,30 [1,97; 5,51]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 6,18 [2,43; 15,70]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,99 [1,07; 3,70]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Juckreiz

Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis. Er wird von vielen Patienten als unerträglich beschrieben. In den eingeschlossenen Studien wurde der Juckreiz mittels der Peak Pruritus NRS erfasst. Der mediane Ausgangswert lag in der CHRONOS-Studie bei etwa 7,6, in der CAFE-Studie bei etwa 7,0, wobei ein Wert von 10 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entspricht. Der Juckreiz wird daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,11 [1,68; 2,63] bzw. 1,90 [1,48; 2,43]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 4 sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 2,65 [1,65; 4,26]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 2,35 [1,36; 4,07]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT.

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme der NRS ≥ 3 zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Veränderung der NRS gegenüber dem Baseline-Wert für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 Wochen statistisch signifikante und

klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

SCORAD

Der SCORAD beschreibt die flächenhafte Ausdehnung der Erkrankung, die Intensität der Hautveränderungen und die vom Patienten beurteilten Parameter Schlaflosigkeit und Juckreiz. Alle Komponenten können den Patienten erheblich beeinträchtigen. Patienten mit einem SCORAD über 50 gelten als schwer erkrankt (s. Tabelle 4-4). Der mediane Ausgangswert lag in beiden Studien bei etwa 66 und damit deutlich im Bereich der schweren Erkrankung. Der SCORAD wird daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

SCORAD 50

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,17 [1,82; 2,59] bzw. 1,73 [1,47; 2,05]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 2,34 [1,69; 3,25]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 3,03 [1,99; 4,62]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,17 [1,51; 3,12]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

SCORAD 75

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,43 [1,57; 3,75] bzw. 2,22 [1,53; 3,22]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,93 [1,50; 5,70]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

SCORAD 90

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich zwar nach 16 Wochen, jedoch nicht nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit kann hierfür kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

POEM

Der POEM erfasst die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten. Da die Schwere der Symptome dabei nicht erfasst wird, wird der POEM der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,49 [1,33; 1,67] bzw. 1,47 [1,32; 1,65]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4 sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 1,70 [1,39; 2,09]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 1,76 [1,36; 2,26]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 1,59 [1,24; 2,04]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 3 zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Veränderung des POEM gegenüber dem Baseline-Wert für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS gibt die Einschätzung des Patienten über seinen Gesundheitszustand wieder und wird der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS um $\geq 3,82$ ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,27 [1,11; 1,46] bzw. 1,29 [1,15; 1,46]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS um $\geq 3,82$ nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95%-KI]: 1,47 [1,22; 1,76]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich der Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem Baseline-Wert zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 Wochen in der CAFE-Studie statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Symptomatische Schübe

Bei atopischer Dermatitis treten typischerweise immer wieder akute Verschlechterungen (Schübe) auf. Obwohl eine einheitliche Definition eines Schubs nicht existiert, sind sich Experten, die mit der Behandlung von atopischer Dermatitis befasst sind, einig, dass eine Verschlechterung, die mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation einhergeht, als ein Schub anzusehen ist (Wollenberg et al., 2016). Dementsprechend wurde in den eingeschlossenen Studien ein Schub operationalisiert als eine Verschlechterung der Erkrankung, die so gravierend ist, dass eine Rescue-Therapie notwendig wird. Symptomatische Schübe werden daher der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Da in der CAFE-Studie die Schübe nicht erfasst wurden, wird nur für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung ein Zusatznutzen abgeleitet.

Anzahl symptomatischer Schübe

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (Rate Ratio [95%-KI]: 0,22 [0,128; 0,391]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 52 Wochen in der CAFE-like-Population ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 0,24 [0,075; 0,747]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (HR [95%-KI]: 0,205 [0,089; 0,472] bzw. HR [95%-KI]: 0,256 [0,148; 0,445]).

Diese Reduktion des Schubrisikos um 74,4% stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Schlafstörungen

Schlafstörungen, vor allem aufgrund des starken Juckreizes, stellen eine häufige Folge von atopischer Dermatitis dar.

VAS des SCORAD für Schlafstörungen

Die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD misst die Einschätzung des Patienten über die Schwere ihrer Schlafstörungen. Der mittlere Ausgangswert lag in der CHRONOS-Studie bei etwas über 5, in der CAFE-Studie bei knapp 4,5, wobei ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Schlafstörungen entspricht. Aufgrund der großen Belastung, die Schlafstörungen für den Patienten darstellen können, wird die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (MWD [95%-KI]: -1,3 [-1,8; -0,9] bzw. -1,2 [-1,6; -0,7]). Dieser Vorteil ist auch klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,647 [-0,876; -0,418] bzw. -0,610 [-0,864; -0,356]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (MWD [95%-KI]: -2,0 [-2,6; -1,3]). Dieser Vorteil ist auch klinisch relevant (Hedges' g [95%-KI]: -0,820 [-1,088; -0,552]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen

Frage 2 des POEM lautet: „In wie vielen Nächten in der letzten Woche war Ihre Nachtruhe aufgrund Ihres Ekzems gestört?“. Da die Schwere der Schlaflosigkeit dabei nicht erfasst wird, wird die Einzelkomponente POEM für Schlafstörungen der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen Score von 0-1 erreicht haben und eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien zeigen, ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,71 [1,35; 2,18] bzw. 2,08 [1,64; 2,64]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen Score von 0-1 erreicht haben und eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien zeigen, sowohl in der CAFE-Studie (RR [95%-KI]: 2,09 [1,36; 3,22]) als auch in der CAFE-like-Population (RR [95%-KI]: 2,34 [1,46; 3,75]) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT. Nach 52 Wochen zeigt sich in der CAFE-like-Population ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (RR [95%-KI]: 2,30 [1,53; 3,46]).

Dies stellt eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 Kategorie zeigen sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI

Der DLQI ist ein weit verbreiteter patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen.

Für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zeigt sich nach 16 und nach 52 Wochen hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben, ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 3,34 [2,29; 4,87] bzw. 2,46 [1,68; 3,62]).

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen DLQI von 0 oder 1 erreicht haben, nach 16 Wochen in der CAFE-Studie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 2,31 [1,31; 4,07]).

Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Abnahme des DLQI ≥ 4 zeigt sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich nach 16 Wochen in der CAFE-Studie und nach 52 Wochen in der CAFE-like-Population

statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Des Weiteren zeigen sich hinsichtlich der Veränderung des DLQI gegenüber dem Baseline-Wert für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung und für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ nach 16 und nach 52 Wochen statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der ZVT, wodurch die Ableitung des Zusatznutzens bestätigt wird.

Sicherheit

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Behandlung können den Patienten physisch und psychisch belasten und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität sowie zu einer verringerten Therapieadhärenz führen. Die Ergebnisse zur Sicherheit sind unerlässlich für die Nutzen-Risiko-Abwägung einer Therapie.

Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild zeigt sich für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung zwar zu Woche 16, aber nicht zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied. Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der moderaten oder schweren unerwünschten Ereignisse. Daher kann hierfür kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Für die **Anzahl der Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen])** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (Rate Ratio [95%-KI]: 0,52 [0,273; 0,990]). Da

dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigt sich nach 16 Wochen ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (Rate Ratio [95%-KI]: 0,20 [0,044; 0,943], der jedoch ebenfalls als geringfügig betrachtet wird.

Für alle anderen unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigen sich weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

Für die **SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 0,52 [0,34; 0,80] bzw. 0,80 [0,63; 0,997]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für den **PT atopische Dermatitis aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 0,41 [0,23; 0,72] bzw. 0,71 [0,54; 0,93]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **SOC Augenerkrankungen** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 3,47 [1,97; 6,11] bzw. 2,12 [1,44; 3,12]). Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen (Ausmaß beträchtlich) gegenüber der ZVT.

Für den **PT allergische Konjunktivitis aus der SOC Augenerkrankungen** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für

Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,96 [1,001; 3,83]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Schaden abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die **SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 16 und nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,79 [1,07; 2,99] bzw. 1,63 [1,09; 2,43]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Schaden abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für den **PT Reaktionen an der Injektionsstelle aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden** zeigt sich in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Nachteil für Dupilumab gegenüber der ZVT (RR [95%-KI]: 1,91 [1,05; 3,46]). Da dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zuzuordnen ist, wird aufgrund des geringfügigen Effekts jedoch kein Schaden abgeleitet. Für die Teilpopulation mit „high unmet medical need“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird daher für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für alle anderen unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich weder in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung noch in der Teilpopulation mit „high unmet medical need“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse

Lediglich bei der SOC Augenerkrankungen (Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen) zeigt sich ein fazitrelevanter Schadensaspekt. Dieser trat nur in der Gesamtpopulation gemäß Zulassung auf.

Für alle anderen Operationalisierungen zeigen sich für Dupilumab und die ZVT vergleichbare Resultate.

Da für die CHRONOS-Studie eine überdurchschnittlich lange Behandlungsdauer von 52 Wochen gewählt wurde, konnten daher besonders gut auch langfristig auftretende Sicherheits-Parameter in der Anwendung von Dupilumab verlässlich abgebildet werden. Die

Ergebnisse unterstreichen das positive Langzeit-Sicherheitsprofil und die gute Verträglichkeit von Dupilumab.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen. Dies gilt auch und insbesondere für die Subgruppe nach Zugehörigkeit zur CAFE-like Teilpopulation (Subpopulation 3), also nach Eignung für eine Behandlung mit Ciclosporin, und zeigt, dass diese Population mit einem besonders hohen ungedeckten medizinischen Bedarf in gleichem Ausmaß von der Behandlung mit Dupilumab profitiert wie die Gesamtpopulation.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Insgesamt zeigt sich (bis auf den SCORAD 90) für alle Wirksamkeitsendpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der ZVT (s. Tabelle 4-161).

Tabelle 4-161: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität	
EASI 75	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EASI 90	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
SCORAD 50	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
SCORAD 75	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$)	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anzahl symptomatischer Schübe	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VAS des SCORAD für Schlafstörungen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Sicherheit	
SOC Augenerkrankungen	Hinweis auf einen geringeren Nutzen (Ausmaß beträchtlich)
Alle anderen Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala	

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen, zeigen sich keine fazitrelevanten Schadensaspekte, ebenso für die unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad und für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Ein Nachteil für Dupilumab zeigt sich lediglich bei der SOC Augenerkrankungen, die aber mit den üblichen Therapien (Applikation von wirkstofffreien oder – falls erforderlich – antiallergischen, antientzündlichen oder antibiotischen Augentropfen) gut behandelbar sind.

Dem gegenüber zeigt sich eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab sowohl bei der Behandlung akuter Schübe als auch bei der langfristigen Prävention von Schüben. Letzteres zeigt sich insbesondere bei der Anzahl symptomatischer Schübe und der Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub. Es liegt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (Schwere und Ausmaß der Läsionen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) und der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die z. B. bei der Therapie mit OCS oder Ciclosporin einen limitierenden Faktor in der Therapie darstellen. Auch die Lebensqualität erfährt unter Dupilumab eine erhebliche Verbesserung im Vergleich zur ZVT. Für die überwiegende Zahl der Endpunkte kann ein Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich abgeleitet werden, in den meisten Fällen mit der Wahrscheinlichkeit „Beleg“.

In der Gesamtabwägung ergibt sich somit für Dupilumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Dupilumab ist somit eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Dupilumab ermöglicht erstmals eine zielgerichtete längerfristige systemische Therapie und zeichnet sich durch überlegene Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil aus.

Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, die derzeit mit OCS oder Ciclosporin aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsspektrums lediglich kurzfristig behandelt werden können oder für diese Therapeutika aufgrund von Kontraindikationen oder unzureichendem Ansprechen nicht in Frage kommen, profitieren in besonderem Maße von der Behandlung mit Dupilumab.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation gemäß Zulassung	Erheblich

Innerhalb der Gesamtpopulation gemäß Zulassung gibt es Patientengruppen, bei denen ein besonders hoher therapeutischer Bedarf besteht (Siehe Modul 3, Abschnitte 3.2.4 und 3.3.6). Die Patientenzahlen für diese Population wurden anhand einer Analyse von Routinedaten Gesetzlicher Krankenversicherungen hergeleitet. Diese Patientengruppe umfasst in der GKV 17.517-17.906 Patienten. Für diese gilt ebenso wie für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung ein erheblicher Zusatznutzen.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

R668-AD-1224 (CHRONOS)

Quellen:

Studienberichte (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016b; Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2017a) mit Zusatzanalysen

Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov, 2016b; EU-CTR, 2016a; ICTRP, 2016b; ICTRP, 2016a; PharmNet.Bund, 2016)

Publikation (Blauvelt et al., 2017)

R668-AD-1424 (CAFE)

Quellen:

Studienbericht (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2017b) mit Zusatzanalysen

Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov, 2016a; EU-CTR, 2016b; ICTRP, 2016d; ICTRP, 2016c; PharmNet.Bund, 2017)

4.7 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] Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., et al. 2006. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118, 152-69.
- [2] Baker, B. S. 2006. The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clinical and experimental immunology*, 144, 1-9.
- [3] Barbier, N., Paul, C., Luger, T., et al. 2004. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *The British journal of dermatology*, 150, 96-102.
- [4] Basra, M. K., Fenech, R., Gatt, R. M., et al. 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.
- [5] Basra, M. K., Salek, M. S., Camilleri, L., et al. 2015. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*, 230, 27-33.
- [6] Blauvelt, A., de Bruin-Weller, M., Gooderham, M., et al. 2017. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 389, 2287-2303.
- [7] Chalmers, J. R., Simpson, E., Apfelbacher, C. J., et al. 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.
- [8] Chang, Y. S. & Chiang, B. L. 2016. Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin. *Int J Mol Sci*, 17, 462.
- [9] Charman, C. & Williams, H. 2000. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Archives of dermatology*, 136, 763-9.
- [10] 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.
- [11] ClinicalTrials.gov. 2016a. NCT02755649 - Titel: 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. Verfügbar: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755649> [Aufgerufen am 29.08.2016].
- [12] ClinicalTrials.gov. 2016b. NCT02260986 - Titel: Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Verfügbar: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02260986> [Aufgerufen am 29.08.2016].

- [13] Dalgard, F. J., Gieler, U., Tomas-Aragones, L., et al. 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.
- [14] Dawn, A., Papoiu, A. D., Chan, Y. H., et al. 2009. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *The British journal of dermatology*, 160, 642-4.
- [15] Eckert, L., Gupta, S., Amand, C., et al. 2016. Poster: 2814: Comparison of atopic dermatitis with psoriasis on patient self-reported quality of life and productivity loss: analysis of the National Health and Wellness Survey 2016.
- [16] EMA 2014. Follow-up Scientific Advice Dupilumab (REGN668/SAR231893).
- [17] EMA. 2017. EPAR Dupixent. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf [Aufgerufen am 24.10.2017].
- [18] ETFAD 1993. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*, 186, 23-31.
- [19] EU-CTR. 2016a. 2013-003254-24 - Titel: 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. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003254-24/DE> [Aufgerufen am 29.08.2016].
- [20] EU-CTR. 2016b. 2015-002653-35 - Titel: 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. Verfügbar: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002653-35/PL> [Aufgerufen am 29.08.2016].
- [21] 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.
- [22] Fivenson, D., Arnold, R. J., Kaniecki, D. J., et al. 2002. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*, 8, 333-42.
- [23] Futamura, M., Leshem, Y. A., Thomas, K. S., et al. 2016. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74, 288-94.
- [24] G-BA. 2015. 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 - Secukinumab. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf [Aufgerufen am 06.06.2017].
- [25] G-BA (Philippi) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-147, Dupilumab.
- [26] Gadkari, A., Eckert, L. & Reaney, M. 2016. Briefing book for patient-reported outcome instruments included in phase 3 clinical trials of dupilumab.

- [27] Garritsen, F. M., van den Broek, M. P. H., van Zuilen, A. D., et al. 2017. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic. *The British journal of dermatology*, 176, 866-877.
- [28] Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., et al. 2016. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Arzteblatt international*, 113, 85-91.
- [29] Glatz, M., Bosshard, P. P., Hoetzenecker, W., et al. 2015. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*, 4, 1217-28.
- [30] Hamilton, J. D., Suarez-Farinas, M., Dhingra, N., et al. 2014. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 1293-300.
- [31] Hanifin, J. M., Thurston, M., Omoto, M., et al. 2001. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Experimental dermatology*, 10, 11-8.
- [32] Heintz, D., Chalmers, J., Nankervis, H., et al. 2016. Eczema Trials: Quality of Life Instruments Used and Their Relation to Patient-reported Outcomes. A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*, 96, 596-601.
- [33] ICH 2016. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2).
- [34] ICTRP. 2016a. NCT02260986 - Titel: Study to Assess the Efficacy and Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986> [Aufgerufen am 29.08.2016].
- [35] ICTRP. 2016b. EUCTR2013-003254-24-DE- Titel: Efficacy and long term safety study of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-DE> [Aufgerufen am 29.08.2016].
- [36] ICTRP. 2016c. NCT02755649 - Titel: 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. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755649> [Aufgerufen am 29.08.2016].
- [37] ICTRP. 2016d. EUCTR2015-002653-35-PL - Titel: 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. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-PL> [Aufgerufen am 29.08.2016].
- [38] IQWiG. 2017a. Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Aufgerufen am 18.07.2017].
- [39] IQWiG. 2017b. Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen Verfügbar: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.

- [40] Langan, S. M., Thomas, K. S. & Williams, H. C. 2006. What is meant by a "flare" in atopic dermatitis? A systematic review and proposal. *Archives of dermatology*, 142, 1190-6.
- [41] Langan, S. M., Schmitt, J., Williams, H. C., et al. 2014. How are eczema 'flares' defined? A systematic review and recommendation for future studies. *The British journal of dermatology*, 170, 548-56.
- [42] Langenbruch, A., Radtke, M., Franzke, N., et al. 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 : JEADV*, 28, 719-26.
- [43] Leshem, Y. A., Hajar, T., Hanifin, J. M., et al. 2015. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *The British journal of dermatology*, 172, 1353-7.
- [44] Lewis, V. & Finlay, A. Y. 2004. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*, 9, 169-80.
- [45] Novartis Pharma GmbH 2015. Fachinformation Sandimmun® Optoral Weichkapseln. Stand: Juli 2015.
- [46] PharmNet.Bund. 2016. 2013-003254-24 - Titel: 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. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Aufgerufen am 02.10.2017].
- [47] PharmNet.Bund. 2017. 2015-002653-35 - Titel: 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. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Aufgerufen am 02.10.2017].
- [48] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 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 -CAFE Clinical Study Protocol (R668-AD-1424).
- [49] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016a. Subject Case Report Forms - For eCRF - Unique Forms (CHRONOS Study).
- [50] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016b. 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 - CHRONOS Clinical Study Report (R668-AD-1224).
- [51] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016c. 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 - CHRONOS Clinical Study Protocol (R668-AD-1224).
- [52] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016d. A phase 3 confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate to severe atopic dermatitis - SOLO 2 Clinical Study Report (R668-AD-1416).

- [53] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2016e. A phase 3 confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate to severe atopic dermatitis - SOLO 1 Clinical Study Report (R668-AD-1334).
- [54] Regeneron Pharmaceuticals Inc., Sanofi U.S. Inc. & Sanofi Global Inc. 2016. EPI AWARE Epidemiology of Adults Patients With Atopic Dermatitis, Study in the general population - Study report.
- [55] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2017a. 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 - CHRONOS Clinical Study Report (R668-AD-1224).
- [56] Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2017b. 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 -CAFE Clinical Study Report (R668-AD-1424).
- [57] Rehal, B. & Armstrong, A. W. 2011. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS one*, 6, e17520.
- [58] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., et al. 2012a. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 26, 1045-60.
- [59] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., et al. 2012b. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 26, 1176-93.
- [60] Robert Koch-Institut. 2014. Bluthochdruck. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Bluthochdruck.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 14.06.2017].
- [61] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2017. Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der Atopischen Dermatitis in Deutschland, Juni 2017.
- [62] sanofi-aventis groupe 2017. Fachinformation Dupixent® Stand: September 2017.
- [63] Schmitt, J., Langan, S., Williams, H. C., et al. 2007. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 120, 1389-98.
- [64] Schmitt, J., Csotonyi, F., Bauer, A., et al. 2008. Determinants of treatment goals and satisfaction of patients with atopic eczema. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 6, 458-65.
- [65] Schmitt, J. 2011. [Health services research the example of atopic dermatitis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 62, 178-88.
- [66] Schmitt, J., Spuls, P. I., Thomas, K. S., et al. 2014. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 134, 800-7.
- [67] Schram, M. E., Spuls, P. I., Leeflang, M. M., et al. 2012. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*, 67, 99-106.

- [68] Schwarzer, G. 2017. General Package for Meta-Analysis. Version 4.8-3.
- [69] Shikier, R., Willian, M. K., Okun, M. M., et al. 2006. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and quality of life outcomes*, 4, 71.
- [70] Sidbury, R., Tom, W. L., Bergman, J. N., et al. 2014. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71, 1218-33.
- [71] Simpson, E. L., Bieber, T., Eckert, L., et al. 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.
- [72] Ständer, S., Augustin, M., Reich, A., et al. 2013. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta dermato-venereologica*, 93, 509-14.
- [73] Takaki, H. & Ishii, Y. 2013. Sense of coherence, depression, and anger among adults with atopic dermatitis. *Psychology, health & medicine*, 18, 725-34.
- [74] The R Core Team 2017. A Language and Environment for Statistical Computing. Reference Index. Version 3.4.1 (2017-06-30).
- [75] Tofte SJ, G. M., Cherill R et al. 1998. Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 11, Supplement 2, S197.
- [76] Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., et al. 2016. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14, e1-75.
- [77] Wollenberg, A., Oranje, A., Deleuran, M., et al. 2016. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30, 729-47.
- [78] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.
- [79] Zuberbier, T., Orlow, S. J., Paller, A. S., et al. 2006. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118, 226-32.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.09.2017	
Zeitsegment	1991 bis Juli 2017	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neurodermatitis/ or neurodermatit*.mp.	108
2	exp Dermatitis, Atopic/ or dermatit*.mp.	5000
3	exp Eczema/ or eczema.mp.	1986
4	(besnier* prurig* or prurig* besnier*).mp.	4
5	1 or 2 or 3 or 4	6176
6	dupilumab.mp.	66
7	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp.	7
8	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	7
9	6 or 7 or 8	69
10	5 and 9	40

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.09.2017	
Zeitsegment	1947 bis 01.09.2017	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al., 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurodermatitis/ or neurodermatit*.mp.	3746
2	exp dermatitis/ or exp eczema/ or dermatit*.mp.	168718
3	eczema.mp.	44112
4	(besnier* prurigo or prurigo besnier*).mp.	119
5	1 or 2 or 3 or 4	172928
6	dupilumab.mp. or exp dupilumab/	397
7	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp.	32
8	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	24
9	6 or 7 or 8	405
10	5 and 9	205
11	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1493278
12	10 and 11	77

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.09.2017	
Zeitsegment	1946 bis heute (05.09.2017)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) ¹⁸	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neurodermatitis/ or neurodermatit*.mp.	1732
2	exp Dermatitis, Atopic/ or dermatit*.mp.	84821
3	exp Eczema/ or eczema.mp.	19732
4	(besnier* prurig* or prurig* besnier*).mp.	66
5	1 or 2 or 3 or 4	96430
6	dupilumab.mp.	99
7	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp.	3
8	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	45
9	6 or 7 or 8	111
10	5 and 9	70
11	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	838478
12	10 and 11	21

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

¹⁸ Der RCT-Filter nach Wong et al. 2006 (Wong et al., 2006) wurde in Suchschritt 11 modifiziert („randomi#ed“ statt „randomized“), um sowohl Treffer mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.09.2017
Suchstrategie	(atopic dermatitis OR neurodermatitis) [Conditions] AND (dupilumab OR REGN668 OR SAR231893) [Interventions]
Trefferzahl	18

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.09.2017
Suchstrategie	dupilumab OR REGN668 OR SAR231893
Trefferzahl	44

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.09.2017
Suchstrategie	dupilumab OR REGN668 OR SAR231893
Trefferzahl	21

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.09.2017
Suchstrategie	((?dupilumab? [Active Substance]) ODER ?REGN668? [Active Substance]) ODER ?SAR231893? [Active Substance]
Trefferzahl	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund
1	Beck L. A., Thaci D., Hamilton J. D., Graham N. M., Bieber T., Rocklin R., Ming J. E., Ren H., Kao R., Simpson E., Ardeleanu M., Weinstein S. P., Pirozzi G., Guttman-Yassky E., Suarez-Farinas M., Hager M. D., Stahl N., Yancopoulos G. D. and Radin A. R. 2014. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 371(2): 130-139	Falsche Intervention
2	Hamilton J. D., Suarez-Farinas M., Dhingra N., Cardinale I., Li X., Kostic A., Ming J. E., Radin A. R., Krueger J. G., Graham N., Yancopoulos G. D., Pirozzi G. and Guttman-Yassky E. 2014. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 134(6): 1293-1300	Keine RCT
3	Simpson E. L., Bieber T., Eckert L., Wu R., Ardeleanu M., Graham N. M., Pirozzi G. and Mastey V. 2016. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 74(3): 491-8	Falsche Vergleichstherapie
4	Simpson E. L., Gadkari A., Worm M., Soong W., Blauvelt A., Eckert L., Wu R., Ardeleanu M., Graham N. M. H., Pirozzi G., Sutherland E. R. and Mastey V. 2016. 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). <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> .	Falsche Vergleichstherapie
5	Thaci D., Simpson E. L., Beck L. A., Bieber T., Blauvelt A., Papp K., Soong W., Worm M., Szepietowski J. C., Sofen H., Kawashima M., Wu R., Weinstein S. P., Graham N. M., Pirozzi G., Teper A., Sutherland E. R., Mastey V., Stahl N., Yancopoulos G. D. and Ardeleanu M. 2016. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. <i>Lancet (London, England)</i> , 387(10013): 40-52	Falsche Vergleichstherapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Register	Treffervzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
clinicaltrials.gov	18	16 (Position 1-16)	2
ICTRP	44	40 (Position 17-56)	4
EU-CTR	21	19 (Position 57-75)	2
PharmNet.Bund	14	12 (Position 76-87)	2
Summe	$\Sigma=97$	$\Sigma=87$	$\Sigma=10$

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01259323	Sequential Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259323	Studiendauer zu kurz
(2)	NCT01385657	Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385657	Studiendauer zu kurz
(3)	NCT01548404	Study of REGN668/SAR231893 in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548404	Falsche Intervention
(4)	NCT01639040	Study to Assess the Safety of REGN668 (SAR231893) Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids (TCS) in Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639040	Studiendauer zu kurz
(5)	NCT01859988	Study of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859988	Falsche Vergleichstherapie
(6)	NCT01949311	Open-label Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949311	Keine RCT
(7)	NCT01979016	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Dupilumab (REGN668/SAR231893) for Treatment of Atopic Dermatitis (AD). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979016	Falsche Intervention
(8)	NCT02210780	Study of Dupilumab (REGN668/ SAR231893) and Immune Responses in Adults With Atopic Dermatitis (AD). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210780	Falsche Intervention
(9)	NCT02277743	Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277743	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(10)	NCT02277769	Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277769	Falsche Vergleichstherapie
(11)	NCT02395133	A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395133	Falsche Vergleichstherapie
(12)	NCT02407756	A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis (Eczema). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407756	Keine RCT
(13)	NCT02612454	A Study to Assess the Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Administered in Patients 6 to < 18 Year of Age With Atopic Dermatitis (AD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612454	Keine RCT
(14)	NCT02647086	Open Label, Drug-Drug Interaction (DDI) Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647086	Keine RCT
(15)	NCT03050151	Study of Dupilumab Auto-injector Device When Used by Patients With Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050151	Falsche Vergleichstherapie
(16)	NCT03054428	Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients ≥ 12 to < 18 Years of Age, With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054428	Falsche Population
ICTRP			
(17)	EUCTR2011-003836-29-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. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003836-29-DE	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(18)	EUCTR2012-000946-37-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. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000946-37-HU	Studiendauer zu kurz
(19)	EUCTR2012-003651-11-CZ	A study to determine the appropriate dose(s) of REGN668 in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (eczema). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-CZ	Falsche Vergleichstherapie
(20)	EUCTR2013-000856-16-IT	An Evaluation of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	Falsche Population
(21)	EUCTR2013-001803-35-BE	An Evaluation of Dupilumab in Patients With Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001803-35-BE	Falsche Population
(22)	EUCTR2013-003856-19-ES	Long-Term Safety Evaluation of dupilumab in patients with asthma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003856-19-ES	Falsche Population
(23)	EUCTR2014-001198-15-EE	A study to confirm the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-EE	Falsche Vergleichstherapie
(24)	EUCTR2014-002619-40-DE	A study to confirm the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-DE	Falsche Vergleichstherapie
(25)	EUCTR2014-003263-37-HU	A study to determine the safety and tolerability of REGN668 in patients aged =6 to <18 years with atopic dermatitis (eczema). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003263-37-HU	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(26)	EUCTR2014-003384-38-LT	A study to confirm the efficacy and safety of different dupilumab dose regimens in adults with atopic dermatitis (AD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003384-38-LT	Falsche Vergleichstherapie
(27)	EUCTR2014-004940-36-GB	Evaluation of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	Falsche Population
(28)	EUCTR2015-001396-40-HU	A study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab administered in patients 6 to <18 year of age with atopic dermatitis (eczema). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU	Falsche Population
(29)	EUCTR2015-001572-22-DE	Evaluation of Dupilumab's Effects on Airway Inflammation in Patients with Asthma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001572-22-DE	Falsche Population
(30)	EUCTR2015-001573-40-NL	Evaluation of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001573-40-NL	Falsche Population
(31)	EUCTR2015-003101-42-GB	Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients with Nasal Polyps. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003101-42-GB	Falsche Population
(32)	EUCTR2016-000955-28-GB	Safety, pharmacokinetics and efficacy of Dupilumab in patients =6 months to <6 years with severe atopic dermatitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000955-28-GB	Falsche Population
(33)	NCT01015027	Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of REGN668(SAR231893) in Normal Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015027	Falsche Population
(34)	NCT01259323	Sequential Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259323	Studiendauer zu kurz

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(35)	NCT01312961	Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	Falsche Population
(36)	NCT01385657	Safety and Tolerability of REGN668 (SAR231893) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385657	Studiendauer zu kurz
(37)	NCT01484600	Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484600	Falsche Population
(38)	NCT01537640	Comparison of the Pharmacokinetics and Safety of Two SAR231893 (REGN668) Drug Products in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537640	Falsche Population
(39)	NCT01537653	Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SAR231893 (REGN668) in Healthy Japanese Adult Male Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537653	Falsche Population
(40)	NCT01548404	Study of REGN668(SAR231893) in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548404	Falsche Intervention
(41)	NCT01639040	Study to Assess the Safety of REGN668 (SAR231893) Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids (TCS) in Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis (AD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639040	Studiendauer zu kurz
(42)	NCT01859988	Study of Dupilumab (REGN668/ SAR231893) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859988	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(43)	NCT01949311	Open-label Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949311	Keine RCT
(44)	NCT01979016	Study to Determine the Safety and Effectiveness of Dupilumab (REGN668/SAR231893) for Treatment of Atopic Dermatitis (AD). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979016	Falsche Intervention
(45)	NCT02210780	Study of Dupilumab (REGN668/ SAR231893) and Immune Responses in Adults With Atopic Dermatitis (AD). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210780	Falsche Intervention
(46)	NCT02277743	Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277743	Falsche Vergleichstherapie
(47)	NCT02277769	Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277769	Falsche Vergleichstherapie
(48)	NCT02379052	Study of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379052	Falsche Population
(49)	NCT02407756	A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients Aged =6 to <18 Years With Atopic Dermatitis (Eczema). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407756	Keine RCT
(50)	NCT02647086	Open Label, Drug-Drug Interaction (DDI) Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647086	Keine RCT

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(51)	NCT02898454	Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Nasal Polyps. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898454	Falsche Population
(52)	NCT02948959	Evaluation of Dupilumab in Children With Uncontrolled Asthma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948959	Falsche Population
(53)	NCT03020810	Dupilumab Compassionate Use Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020810	Keine RCT
(54)	NCT03050151	Study of Dupilumab Auto-injector Device When Used by Patients With Atopic Dermatitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050151	Falsche Vergleichstherapie
(55)	NCT03054428	Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients =12 to <18 Years of Age, With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054428	Falsche Population
(56)	NCT03112577	Study of REGN3500 and Dupilumab in Patients With Asthma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112577	Falsche Population
EU-CTR			
(57)	2011-003836-29	A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	Falsche Intervention

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(58)	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 Atop. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	Studiendauer zu kurz
(59)	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 . EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	Falsche Vergleichstherapie
(60)	2013-000856-16	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	Falsche Population
(61)	2013-001449-15	AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	Keine RCT
(62)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(63)	2013-003856-19	Open label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in previous dupilumab asthma clinical study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	Falsche Population
(64)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	Falsche Vergleichstherapie
(65)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	Falsche Vergleichstherapie
(66)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	Falsche Population
(67)	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 RESPON. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(68)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	Falsche Population
(69)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	Falsche Population
(70)	2015-001396-40	An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 to < 18 years of age with atopic dermatitis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	Falsche Population
(71)	2015-001572-22	An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	Falsche Population
(72)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(73)	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 with In. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	Falsche Population
(74)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	Falsche Population
(75)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	Falsche Population

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(76)	2011-003836-29	A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Intervention
(77)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Studiendauer zu kurz
(78)	2012-003651-11	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, doseranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
(79)	2013-001449-15	AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Keine RCT
(80)	2013-003856-19	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
(81)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
(82)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
(83)	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
(84)	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 PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Vergleichstherapie
(85)	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 (Liberty Asthma Quest). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
(86)	2015-001572-22	An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population
(87)	2015-003101-42	A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 04.09.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-163 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 4-163 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Vergleich zu Placebo, bei gleichzeitiger TCS-Begleittherapie und möglicher Rescue-Therapie, bei erwachsenen Patienten mit mittlerer bis schwerer AD
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:1:3 (Dupilumab 300 mg QW, Dupilumab 300 mg Q2W, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: Amendment 4, 02. Oktober 2015: <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Anforderung, dass kein Patient die Studienmedikation sowohl aus Durchstechflaschen als auch aus Fertigspritzen erhält • Hinweis, dass die primäre Analyse, welche für alle randomisierten Patienten die primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte zu Woche 16 beinhaltet, auch Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 52 enthält, wobei mindestens all die Patienten eingeschlossen werden, die bis zum 27. April 2015 randomisiert und deren entsprechende Daten erhoben und validiert wurden • Änderung und Neuordnung der sekundären und explorativen Endpunkte, um mit dem SAP übereinzustimmen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Erklärung bzgl. Patienten mit einem ADA (Anti-Drug Antibody)-Titer von ≥ 240 bei ihrer letzten Visite, die für zusätzliche Proben erneut die Klinik aufsuchen <p>Amendment 3, 24. Februar 2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Hinweises, dass läSIONSFREIE Stellen, anhand derer die Hauttrockenheit beurteilt werden soll, mindestens acht Stunden vor der Studiervisite nicht mit Emollentien behandelt werden sollen, um eine adäquate Beurteilung zu ermöglichen • Umbenennung des Begriffs "European Medicines Agency (EMA) reference market" in "European Union (EU) reference market" und "reference market submissions" in "reference market countries" • Japan wird in die Länder mit co-primären Endpunkten aufgenommen • Aufteilung der sekundären Endpunkte in sekundäre Key-Endpunkte und weitere sekundäre Endpunkte • Verschiebung des Endpunkts „Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik-NRS zu Woche 52 gegenüber Baseline“ zu den sekundären Key-Endpunkten • Umbenennung der folgenden weiteren sekundären Endpunkte: „Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline“ in „Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline“; „Veränderung des GISS (Global Individual Signs Score) zu Woche 16 gegenüber Baseline“ in „Prozentuale Veränderung des GISS zu Woche 16 gegenüber Baseline“; „Veränderung des SCORAD zu Woche 52 gegenüber Baseline“ in „Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 52 gegenüber Baseline“; „Veränderung des GISS zu Woche 52 gegenüber Baseline“ in „Prozentuale Veränderung des GISS zu Woche 52 gegenüber Baseline“ • Hinzufügen der folgenden Endpunkte zu den weiteren sekundären Endpunkten: „Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline“; „Veränderung des DLQI zu Woche 16 gegenüber Baseline“;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>„Veränderung des POEM zu Woche 52 gegenüber Baseline“, „Veränderung des HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) zu Woche 52 gegenüber Baseline“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschieben des Endpunkts „Hautinfektionen, die systemisch behandelt werden müssen, von Baseline bis Woche 56“ ans Ende der weiteren sekundären Endpunkte • Änderung der Definition für das FAS von „das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die eine Studienmedikation erhalten haben“ in „das FAS umfasst alle randomisierten Patienten“. Hinzufügen des PPS (Per Protokoll Set) für die Wirksamkeitsanalysen • Aufnahme der Beschreibung der Imputations-Methoden für stetige sekundäre Endpunkte der Analysen für die USA (multiple Imputation (MI) mittels Markov Monte Carlo Algorithmus) • Aufnahme des Einschlusskriteriums: Baseline Juckreiz Symptomatik NRS ≥ 3 • Aufnahme als Ausschlusskriterium und bei verbotener Medikation: Alle anderen Medikamente gegen AD, die Auswirkungen auf die Ergebnisse zur Wirksamkeit oder auf die Bewertung des AD-Schweregrads haben könnten • Hinzufügen eines Hinweises zu dem Ausschlusskriterium bezüglich positiver Hepatitis B-Tests, dass bei einem nicht eindeutigen Testergebnis einmalig ein zweiter Test durchgeführt und dieser im Falle eines weiteren, nicht eindeutigen Ergebnisses als positiv gewertet wird • Änderung eines der empfohlenen sehr stark wirksamen TCS von „Betamethasondipropionat-Creme 0,05%“ in „optimierte Betamethasondipropionat-Creme 0,05%“, um konsistent zum Study Reference Manual zu sein; Klarstellung, dass die standardisierte tägliche Behandlung mit schwach oder mittelstark wirksamen TCS einmal täglich bedeutet • Hinzufügen einer Erklärung im Abschnitt zur Rescue-Therapie, dass Patienten, welche vor Woche 2 eine Rescue-Therapie erhalten haben, dauerhaft die Studienmedikation absetzen müssen; dies dient der Klarheit und der Konsistenz mit dem Abschnitt „Gründe für ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Löschen des Abschnitts 5.7.2.2 Eingeschränkte Medikamente und Verfahren nach Woche 52, da die Regeln für unzulässige oder eingeschränkte Medikamente bzw. Verfahren über die gesamte Studiendauer angewandt werden • Klarstellung im Ablaufplan, dass Allergie-Panel-Kits für die Gewinnung von antigen-spezifischen Immunglobulin E (IgE)-Proben verwendet werden • Klarstellung, dass Elektrokardiogramme durchgeführt werden sollten, bevor Blut entnommen wird • Klarstellung, dass die Urinanalyse, einschließlich mikroskopischer Analyse und Dipstick-Tests, vom Zentrallabor durchgeführt wird • Hinzufügen des folgenden Punktes als potentielle Verwendung von Forschungsproben: Untersuchung von möglicherweise prädiktiven Biomarkern bezüglich des Ansprechens auf die Dupilumab-Behandlung • Redaktionelle Korrekturen <p>Amendment 2, 22. Oktober 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenführung der Protokoll R668-AD-1224.01 (ex-US) und R668-AD-1224.01(US) zu einem global gültigen Protokoll R668-AD-1224.02 • Aktualisierung der Verwendung von Emollentien • Aufnahme eines positiven Hepatitis B Kern-Antikörper (HbcAb)-Tests als Ausschlusskriterium • Aktualisierung der unzulässigen Medikation • Klarstellung, dass Dupilumab in allen Regionen in Fertigspritzen zur Verfügung gestellt wird • Klarstellung, dass Patienten ein Tagebuch zur Ekzem-Medikation ausfüllen • Entfernung des Punktes „Behandlung mit einem (attenuierten) Lebendimpfstoff“ von der Liste der Ereignisse, die zum vorübergehenden Absetzen der Studienmedikation führen • Hinzufügen des Punktes „Rescue-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie vor Woche 2“ zu den Ereignissen, die zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des AKC (Atopische Keratokonjunktivitis)-Untersuchungsplans • Hinzufügen der prozentualen BSA zu den Untersuchungen, die vor Eskalation der TCS-Behandlung durchgeführt werden müssen • Klarstellung, dass die Abnahme von Blutproben in nüchternem Zustand empfohlen wird • Klarstellung der Beschreibung des IGA • Klarstellung der Patientenpopulation für die SNOT-22-Bewertung • Hinzufügen der Erhebung der Vitalparameter zu Visite 3 • Änderung des Berichtszeitpunkts für unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen • Klarstellung der Anforderungen der Berichterstattung von Schwangerschaften oder Schwangerschaftskomplikationen bei Partnerinnen männlicher Patienten • Änderung und Klarstellung des Abschnitts der statistischen Methoden bezüglich des MMRM (Mixed effect Model with Repeated Measures) • Aktualisierung des Cut-off-Datums für vorherige Studien <p>Amendment 1, 07. Juli 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Studiendesigns: Dupilumab wird jetzt gleichzeitig mit TCS verabreicht • Anpassung der Dosierung aufgrund der Ergebnisse der Interimsanalyse einer Phase-IIb-Dosisfindungs-Studie. Die gewählten Dosierungen von Dupilumab sind 300 mg QW und 300 mg Q2W • Erhöhung der Fallzahl auf 700 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:1:3 (Dupilumab 300 mg QW (n=300), Dupilumab 300 mg Q2W (n=100) und entsprechendes Placebo (n=300)) • Änderung der Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte von Woche 12 auf Woche 16 • Klarstellung, dass verschiedene Zulassungsbehörden verschiedene

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>primäre Endpunkte forderten. Die Studie wird trotzdem in allen Ländern gleich durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der sekundären Endpunkte und Aufnahme der explorativen Endpunkte • Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien • Klarstellung des Gebrauchs von Fertigspritzen • Änderung des Abschnitts zur Rescue-Therapie • Klarstellung des Abschnitts zur Verblindung • Erweiterung des Abschnitts zu unzulässiger Medikation • Änderung des Abschnitts der Regeln zum Fortführen der Studienmedikation • Änderung der Erhebungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügen der kategorischen Juckreiz-Skala ○ Hinzufügen des Patient Global Assessment of Treatment ○ Hinzufügen von AKC, ACQ-5, SNOT-22 ○ Hinzufügen einer zweiten Frage zur Beurteilung des Juckreizes durch die Patienten ○ Hinzufügen des Glykierten Hämoglobins (HbA1c) zu den Studienuntersuchungen ○ Entfernen von 5-DP aus der Studienbewertung ○ Entfernen von Nassen/Krustenbildung aus der Studienbewertung ○ Entfernen von Periostin aus der Studienbewertung ○ Änderung von Häufigkeit und Zeitpunkten einiger Studienuntersuchungen • Klarstellung, dass die Visiten zu Woche 9, 10, 11 und 13, 14,15 telefonisch durchgeführt werden können • Sprachliche Änderungen der ADA-Untersuchungen • Änderung des Visiten-Fensters von zwei auf drei Tage • Redaktionelle Korrekturen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre 2. Chronische AD (gemäß den Consensus Criteria der American Academy of Dermatology) seit mindestens drei Jahren vor der Screening-Visite 3. Dokumentierte jüngere Geschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite) von unzureichender klinischer Antwort auf topische Behandlung: <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 stark wirksamen TCS (\pmTCI 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 • Patienten mit dokumentierter systemischer Behandlung der AD in den letzten sechs Monaten werden auch als inadäquate Responder topischer Behandlungen betrachtet und sind nach einer angemessenen Washout-Periode potentiell geeignet für eine Dupilumab-Behandlung • Ausreichende Dokumentation umfasst aktuelle Krankenakten, in welchen die TCS-Behandlung (mit oder ohne TCI-Verschreibung) und die Behandlungsergebnisse festgehalten sind, oder Unterlagen des Prüfarztes, die auf Kommunikation mit dem behandelnden Arzt des Patienten basieren. Bei unzureichender Dokumentation erfolgte ein Rescreening der potentiellen Studienteilnehmer nach Erhebung der adäquaten Dokumentation 4. IGA ≥ 3 (auf der IGA-Skala von 0 bis 4) bei der Screening- und Baseline-Visite 5. $\geq 10\%$ läasionale, von AD betroffener Körperoberfläche an Stellen, welche mit mittelstark oder stärker wirksamen TCS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelt werden können</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. EASI-Score ≥ 16 bei der Screening- und Baseline-Visite 7. Baseline Juckreiz Symptomatik NRS ≥ 3 8. Zweimal tägliche Verwendung einer stabilen Dosis Emollentien für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite (Hinweis: Zu Einschränkungen in Bezug auf Emollentien siehe Ausschlusskriterium Nr. 4) 9. Fähigkeit und Bereitschaft, das Protokoll zu befolgen 10. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung 11. Fähigkeit, studienbezogene Fragen zu verstehen und zu beantworten <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnehmer einer vorherigen klinischen Studie mit Dupilumab 2. Bekannte Überempfindlichkeit und/oder Intoleranz gegen topische Behandlungen 3. Bei der Baseline-Visite $\geq 30\%$ der gesamten Läsionsfläche auf Bereichen mit dünner Haut, welche nicht mit mittelstark oder stärker wirksamen TCS behandelt werden können (z. B. Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche, Genitalbereiche, Bereiche mit Hautatrophie) 4. Beginn einer AD-Behandlung mit verschreibungspflichtigen Emollentien oder Emollentien mit Zusätzen wie Ceramiden, Hyaluronsäure, Harnstoff oder Filaggrinabbauprodukten während der Screening-Phase (Patienten können weiterhin mit stabilen Dosen dieser Medikamente behandelt werden, falls die Therapie vor der Screening-Visite begonnen wurde) 5. Behandlung mit TCS oder TCI innerhalb von einer Woche vor der Baseline-Visite 6. Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von acht Wochen oder fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der Baseline-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist 7. Verwendung einer der folgenden Behandlungen innerhalb von vier Wochen vor der Baseline-Visite oder jeder Zustand, welcher nach Meinung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfarztes eine solche Behandlung innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Studienmedikation erfordern wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressive/immunomodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Steroide, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil, Janus-Kinase-Inhibitoren, Interferon-γ, Azathioprin, Methotrexat etc.) • Phototherapie für AD <p>8. Behandlung mit folgenden Biologika:</p> <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 Baseline-Visite oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist • Andere Biologika innerhalb von fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen vor der Baseline-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist <p>9. Die Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 12 Wochen vor der Baseline-Visite</p> <p>10. Geplante oder erwartete Verwendung von unzulässigen Medikamenten und Verfahren</p> <p>11. Alle anderen AD-Medikamente, die die Wirksamkeit beeinträchtigen könnten oder Auswirkungen auf die Bewertung des AD-Schweregrades haben. Beispiele für solche Medikamente sind Steinkohleteer-Präparate, andere färbende topische Produkte, Produkte der traditionellen chinesischen Medizin oder alle anderen AD-Therapien, die nicht in klinischen Studien evaluiert wurden. Jede dieser Behandlungen muss mindestens sieben Tage vor Baseline beendet werden, damit ein Patient für die Studienteilnahme geeignet ist</p> <p>12. Aktive chronische oder akute Infektion, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb von zwei Wochen vor der Baseline-Visite erfordert, oder oberflächliche Hautinfektionen innerhalb von einer Woche vor der Baseline-Visite. Hinweis: Die Patienten konnten nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abklingen der Infektion erneut gescreent werden.</p> <p>13. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte einer Immunsuppression, einschließlich opportunistischer Infektionen (z. B. Tuberkulose [TB], Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion, oder ungewöhnlich häufige, rezidivierende oder verlängerte Infektionen, beurteilt durch den Prüfarzt</p> <p>14. Regelmäßiger Solariumsbesuch (öfter als zweimal pro Woche) innerhalb von vier Wochen vor der Baseline-Visite</p> <p>15. Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test beim Screening</p> <p>16. Positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), HBcAb oder Hepatitis C-Antikörper (Hepatitis C Antibody, HCV Ab) bei der Screening-Visite</p> <p>Hinweis: Bei einem nicht eindeutigen HBsAg- oder HBcAb-Testergebnis wurde der Test einmal wiederholt. Im Falle eines weiteren nicht eindeutigen Ergebnisses wurde das Ergebnis als positiv gewertet.</p> <p>17. Vorliegen eines der Kriterien, die zum Absetzen der Studienmedikation führen (s. Abschnitt 3.3.4.2 des Studienberichtes (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2016b)), bei Baseline</p> <p>18. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten</p> <p>19. Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von fünf Jahren vor der Screening-Visite, abgesehen von einem komplett behandelten Cervix-Karzinom in situ, einem vollständig behandelten und abgeschlossenen nicht-metastasierenden Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut</p> <p>20. Schwere Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen. Beispiele umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Patienten mit kurzer Lebenserwartung, Patienten mit unkontrolliertem Diabetes (HbA1c $\geq 9\%$), Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Klassifizierung der New York Heart Association), schweren renalen Erkrankungen (z. B. dialysepflichtige Patienten), hepatobiliären Zuständen (z. B. Child-Pugh-Klasse B oder C), neurologischen Erkrankungen (z. B. demyelinisierenden Erkrankungen), aktiven schweren Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis etc.), neuro-entzündlichen Krankheiten, anderen schweren endokrinen, gastrointestinalen, metabolischen, pulmonalen oder lymphatischen Erkrankungen. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>21. Jeder andere medizinische oder psychologische Zustand (einschließlich relevanter anomaler Laborwerte beim Screening), der nach Auffassung des Prüfarztes eine neue und/oder unzureichend verstandene Krankheit bedeuten, ein unangemessenes Risiko für den Patienten aufgrund seiner Studienteilnahme darstellen, die Teilnahme des Patienten unzuverlässig machen oder die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnte. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>22. Diagnostizierte aktive parasitäre Infektionen; vermutetes oder hohes Risiko einer parasitären Infektion, es sei denn, klinische Untersuchungen und (wenn nötig) Laboruntersuchung schlossen eine aktive Infektion vor der Randomisierung aus</p> <p>23. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von zwei Jahren vor der Screening-Visite</p> <p>24. Geplante oder erwartete größere chirurgische Eingriffe während des Studienzeitraums</p> <p>25. Patient war Mitglied des Prüfarztteams oder seiner unmittelbaren Familie</p> <p>26. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>27. Sexuell aktive und gebärfähige Frauen, die nicht bereit sind, eine angemessene Verhütungsmethode zu verwenden. Eine angemessene Verhütungsmethode ist definiert als die Verwendung von wirksamen und akzeptierten Verhütungsmethoden während der gesamten Studiendauer und für 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Dazu gehören hormonelle Verhütungsmethoden, intrauterine Methoden oder doppelte Barrieremethoden oder ein männlicher Partner mit einer dokumentierten Vasektomie. Zusätzliche Anforderungen für eine akzeptable Empfängnisverhütung können in bestimmten Ländern auf der Grundlage lokaler Vorschriften gelten. Prüfärzte in den entsprechenden Ländern werden durch ein ergänzendes Protokollschreiben benachrichtigt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit 162 Studienzentren in 14 Ländern
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screeningphase (5 Wochen):</u></p> <p>Ab Tag -7 vor Randomisierung verwenden alle drei Behandlungsarme zweimal täglich Emollentien.</p> <p><u>Behandlungsphase (52 Wochen):</u></p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach wöchentlich 300 mg Dupilumab subkutan</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan; um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab Dosis ein Placebo subkutan verabreicht</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Wöchentlich Verabreichung einer subkutanen Placebo-Injektion</p> <p><u>Hintergrundtherapie:</u> Verwendung von Emollentien zweimal täglich in allen Behandlungsarmen. An Stellen, an denen eine Behandlung mit TCS erfolgt, werden Emollentien nur einmal</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>täglich verwendet (z. B. morgens TCS und abends Emollentien).</p> <p>Ab Tag 1 (Baseline) beginnen alle drei Behandlungsgruppen eine TCS-Behandlung in folgender standardisierter Form:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung mittelstark wirksamer TCS einmal täglich auf Bereichen mit aktiven Läsionen (Verwendung schwach wirksamer TCS einmal täglich auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereiche etc.) oder auf Bereichen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher betrachtet wird) • Nachdem Läsionen unter Kontrolle sind (clear/läsionsfreies oder almost clear/beinahe läsionsfreies Hautbild), Wechsel von mittelstark wirksamen TCS zu schwach wirksamen TCS einmal täglich für sieben Tage; nach sieben Tagen wird die TCS-Behandlung gestoppt • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS. Durchführung der oben beschriebenen Step-down-Prozedur bis zur Ausheilung der Läsionen • Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter einmal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS können Patienten mit stark oder sehr stark wirksamen TCS behandelt werden (Rescue-Therapie), es sei denn, TCS höherer Potenz gelten als unsicher • Überwachung der Patienten auf Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität; falls nötig, Reduktion oder Beendigung der TCS-Behandlung <p><u>Rescue-Therapie:</u> Die Rescue-Therapie besteht aus stark und sehr stark wirksamen TCS, systemischen nicht-steroidalen immunsuppressiven Arzneimitteln und Phototherapie.</p> <p>TCI sind eine erlaubte Therapie und nicht Teil der Rescue-Therapie.</p> <p><u>Follow-up Phase (12 Wochen):</u> 12-wöchige Nachbeobachtung oder, bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Eignung, mögliche Teilnahme an einer Open-Label-Extension-Studie
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><u>Primäres Zielkriterium:</u> Das primäre Zielkriterium der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Dupilumab, verabreicht mit begleitenden TCS, bei erwachsenen Patienten mit mittlerer bis schwerer AD zu Woche 16</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Bewertung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von Dupilumab, verabreicht mit begleitenden TCS, bei erwachsenen Patienten mit mittlerer bis schwerer AD zu Woche 52</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des SAP:</p> <p>Amendment 1, 12. April 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Endpunkts „verwendete Menge von TCS/TCI in Gewicht“ in „Anteil der Tage ohne Verwendung topischer Arzneimittel zur Behandlung der AD“ • Aktualisierung der Definition des Endpunktes Hautinfektionen und Einordnung am Ende der hierarchischen Testprozedur • Hinzufügen der Endpunkte SNOT-22 und ACQ-5 und Einordnung als weitere sekundäre Endpunkte zu der hierarchischen Testprozedur • Hinzufügen des Interaktionstests zur Subgruppenanalyse • Statistische Methodik zur Analyse der jährlichen Eventrate der symptomatischen Schübe, Hautinfektionen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Aktualisierung des Algorithmus zur Rescue-Therapie <p>Es gab ein Addendum des SAP, welches zusätzliche Analysen zur Bewertung des Anteils der Patienten mit einer „Normalisierung“ der Biomarker-Konzentrationen (Shift von oberhalb des normalen Bereichs zu innerhalb des normalen Bereichs) zu Woche 16 und Woche 52 für Gesamt-IgE, allergenspezifische IgEs und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (TARC)</p> <p>Zusätzlich wurden nach dem Database-Lock folgende Änderungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine dritte Art der Zusammenfassung der UE Rate pro 100 Patienten-Jahre wurde hinzugefügt: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patienten-Jahre adjustiert mit der Gesamtstudienzeit, 16 Wochen Behandlungszeitraum oder der Follow-up-Phase • Eine Sicherheitsanalyse während des 16-wöchigen Behandlungszeitraums wurde hinzugefügt, um zusätzliche Daten über die Sicherheit von Dupilumab+TCS zu einem ähnlichen Zeitpunkt früherer Studien zur Dupilumab-Monotherapie zu erhalten. • Eine zusätzliche Analyse der Konjunktivitis wurde hinzugefügt. • Eine Post-hoc-Analyse der Korrelation zwischen Baseline-TARC und prozentualer Veränderung des EASI-Score ab Baseline <p>Die Analyse des explorativen Endpunkts "Zeit bis zum ersten Therapieversagen (IGA >2) der IGA 0- und-1-Responder zu Woche 52 bis zum Behandlungsende" wurde nicht durchgeführt, da die Analyse für die primäre Analyse nicht anwendbar war</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird geschätzt, dass mit 300 Patienten in Dupilumab-Gruppe 1, 100 Patienten in Dupilumab-Gruppe 2 und 300 Patienten in der Kontrollgruppe die Studie eine Power von 99% hat, um in beiden Vergleichen (Dupilumab-Gruppe 1 vs. Kontrollgruppe und Dupilumab-Gruppe 2 vs. Kontrollgruppe) in Bezug auf die Patienten, welche zu Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 erreichen, einen Unterschied von 29% zwischen der Behandlung mit Dupilumab und der Behandlung mit Placebo festzustellen; dabei wird angenommen, dass der Anteil für Dupilumab bei 38% und für Placebo bei 9% liegt.</p> <p>Mit derselben Anzahl an Patienten wird in beiden Vergleichen auch eine Power von 99% erreicht, wenn man annimmt, dass der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI 75 erreichen, für Dupilumab bei 58%</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und für Placebo bei 15% liegt. Die Berechnungen der Power basieren auf einem 2-seitigen 0,025-Signifikanzniveau, um die Multiplizität der beiden Vergleiche zu berücksichtigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:1:3 und wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 vs. IGA 4) • Region (Asien und Pazifik, Ost-Europa, Nord- und Süd-Amerika und West-Europa)
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 Randomisierung 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 beabsichtigte 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	<u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Das FAS wird für die Wirksamkeitsanalysen zu Woche 16 verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Per Protokoll-Analysis-Set (PPS):</u> Alle Patienten des FAS ohne schwere wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen</p> <p><u>Woche 52 Analysis-Set:</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die ab dem Cut-Off-Datum randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Zusätzlich gibt es zu Woche 52 ein entsprechendes PPS.</p> <p><u>Safety-Analysis-Set (SAF):</u> 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><u>Andere Analyse-Sets:</u> Die Pharmakokinetik-Population (PK-Population) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine valide PK-Messung nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen. Die ADA-Population umfasst alle behandelten Patienten, die Studienmedikation erhielten und die mindestens ein valides ADA-Ergebnis im ADA-Assay nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen.</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 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, wird das fehlende Datum durch das Datum der Studienmedikation imputiert, anderenfalls wird

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 (auf einer 5-Punkte-Skala) und einer Reduktion von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline</p> <p>Co-primäre Endpunkte für die EU, die EU-Referenzmärkte und Japan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 (auf einer 5-Punkte-Skala) und einer Reduktion von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline <p>Der Vergleich der primären Endpunkte wird mit der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (Adjustierungsvariablen: Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 vs. IGA 4) und Region).</p> <p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder Studienabbruch werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOCF (Last Observation Carried Forward)-Methode nach Zensierung für Rescue-Therapie oder Studienabbruch • Alle beobachteten Daten, unabhängig davon, ob Rescue-Therapie eingesetzt wurde oder Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden; Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gezählt • Alle beobachteten Daten, unabhängig davon, ob Rescue-Therapie eingesetzt wurde oder Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden; Patienten mit fehlenden Werten werden nicht als Non-Responder gezählt <p><u>Sekundäre Key-Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75% Verbesserung gegenüber dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen (nicht für die EU, EU-Referenzmärkte und Japan)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 und einer Reduktion von ≥ 2 Punkten zu Woche 52 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit EASI 75 zu Woche 52 • Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 4 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 2 <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI Score zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung der BSA zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des DLQI zu Woche 16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des POEM zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des HADS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des GISS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der TCS-freien Tage • Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 2 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI Score zu Woche 52 • Prozentuale Veränderung des BSA zu Woche 52 • Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 52 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des GISS zu Woche 52 gegenüber Baseline • Veränderung des DLQI zu Woche 52 gegenüber Baseline • Veränderung des POEM zu Woche 52 gegenüber Baseline • Veränderung des HADS zu Woche 52 gegenüber Baseline • Anzahl der symptomatischer Schübe bis Woche 52 • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des SNOT-22 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 52 gegenüber Baseline • Veränderung des SNOT-22 zu Woche 52 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Hautinfektions-TEAEs von Baseline bis Woche 52 • Anzahl von Hautinfektions-TEAEs, die systemisch behandelt werden müssen, von Baseline bis Woche 52 • Anzahl von schwerwiegenden TEAEs bis Woche 52 • Anzahl von TEAEs, die zum Absetzen der Studienmedikation führen, von Baseline bis Woche 52 <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen IGA 0 oder 1 zu Woche 16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erreichen und bei mindestens sechs der neun folgenden vierwöchentlichen Visiten (der Visiten zu Woche 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52) einen IGA 0 oder 1 halten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen IGA 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen und bei mindestens sechs der neun folgenden vierwöchentlichen Visiten (der Visiten zu Woche 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52) einen IGA 0 oder 2 halten • Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI 75 erreichen und bei mindestens sechs der neun folgenden vierwöchentlichen Visiten (der Visiten zu Woche 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52) einen EASI 50 halten • Anteil der gut-kontrollierten Wochen • Zusätzliche Endpunkte basierend auf dem POEM, EQ-5D, Patient Global Assessment of Disease, AKC und den krankheitsbedingten Fehltagen • Zeit bis zum ersten Therapieversagen (IGA >2) während behandlungsfreier Zeit/off-treatment period der IGA 0- und 1-Responder zu Woche 52 <p>Für binäre sekundäre Endpunkte werden dieselben Analyse-Methoden verwendet wie für den primären Endpunkt.</p> <p>Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgt für die EU, EU-Referenzmärkte und Japan mittels MMRM, um fehlende Werte zu berücksichtigen.</p> <p>Für die USA und deren Referenzmärkte erfolgt für fehlende Werte eine multiple Imputation mittels Markov Monte Carlo Algorithmus und die Analyse mittels ANCOVA (Analysis of Covariance).</p> <p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie werden als fehlend gewertet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse des MMRM oder der multiplen Imputation mittels der LOCF-Methode, WOCF (Worst-Observed-Case-Forward)-Methode und ANCOVA mit allen beobachteten Daten, unabhängig davon, ob Rescue-Therapie verwendet wurde oder Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden, ohne eine Imputation für fehlende Werte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In den Analysen für die USA und deren Referenzmärkte erfolgt, falls der primäre Endpunkt ein signifikantes Ergebnis (0,025-Signifikanzniveau) aufweist, für die sekundären Endpunkte eine hierarchische Testprozedur.</p> <p>In der EU und deren Referenzmärkten erfolgt, falls beide primären Endpunkte ein signifikantes Ergebnis (0,025-Signifikanzniveau) aufweisen, für die sekundären Endpunkte eine hierarchische Testprozedur.</p> <p>Sicherheitsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • Laborparameter • Biomarker • Treatment Compliance • Analysis of Drug Concentration Data • Analysis of ADA- Data <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 berechnet, stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 18-<40/≥ 40-<65/≥ 65) • 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-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><100 kg/≥100 kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Body-Mass-Index (BMI) (≥10%-<30%/≥30%-<50%/≥50%) • Region (Asien und Pazifik, Osteuropa, Nordamerika und Westeuropa) • Region (Japan/Rest der Welt; für japanische Einreichung) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3/IGA 4) • Baseline EASI (<20/≥20) • Baseline EASI (<25/≥25) • Baseline Peak NRS (<7/≥7) • Baseline BSA (≥10%-<30%/≥30%-<50%/≥50%) • Baseline SCORAD Score (≤ 50/>50) • Vorbehandlung mit systemischen Immunsuppressiva (ja/nein) • AD-Vorbehandlung mit systemischem CsA (ja/nein) • Vorbehandlung mit Azathioprin (ja/nein) • Vorbehandlung mit Methotrexat (ja/nein) • Vortherapie mit CsA (ja/nein) • Vortherapie mit Mycophenolat Mofetil (ja/nein) • Vorgeschichte von Asthma (ja/nein) • Vorgeschichte von Nasenpolypen (ja/nein) • Vorgeschichte von allergischer Rhinitis (ja/nein) • Vorgeschichte einer Lebensmittelallergie (ja/nein) • Vorherige CsA-Behandlung definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe 1: inadäquate Responder ○ Gruppe 2: inadäquate Responder oder CsA-Intoleranz ○ Gruppe 3: Patienten, welche annähernd der Population von Studie CAFE (R668-AD-1424) entsprechen, bestehend aus Gruppe 2 und CsA-naiven Patienten
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	<u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> a) 315 b) 315 c) 315

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> a) 106 b) 110 c) 106 <u>Kontrollgruppe:</u> a) 319 b) 315 c) 319
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: September 2014 Datenschnitt der primären Analyse: 27. April 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. HBcAb: Hepatitis-B-Core-Antikörper		

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

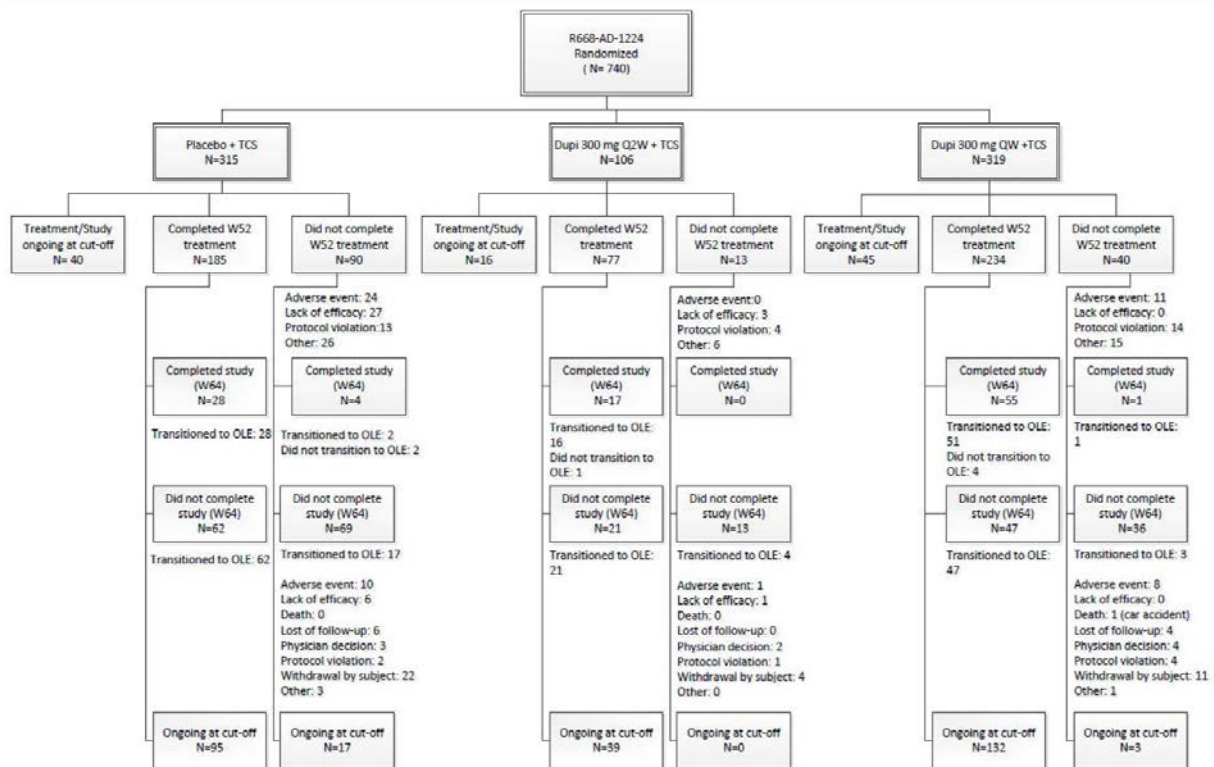


Abbildung 76: Flowchart für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS)

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1424 (CAFE)

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 AD, 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, parallele placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 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	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre mit schwerer AD (gemäß den Consensus Criteria der American Academy of Dermatology), für die eine Behandlung mit potenten TCS indiziert ist 2. 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 3. IGA ≥ 3 (auf der IGA-Skala von 0 bis 4) bei der Screening- und Baseline-Visite 4. $\geq 10\%$ von AD betroffener Körperoberfläche bei der Screening- und Baseline-Visite 5. 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begleitmedikationen (z. B. Statine, Digoxin, Makrolid-Antibiotika, Barbiturate, Medikamente gegen Anfälle, nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel, Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, Johanniskraut etc.) oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 oder ● 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) 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 systemisches nicht-steroidales immunsuppressives Arzneimittel) oder ○ Benötigter Ciclosporin-Dosis >5 mg/kg/Tag oder einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsdauer länger als in der Fachinformation angegeben (>1 Jahr)</p> <p>Ausreichende Dokumentation umfasst aktuelle Krankenakten, in welchen die Ciclosporin-Behandlung und die Behandlungsergebnisse festgehalten sind, oder Unterlagen des Prüfarztes, die auf Kommunikation mit dem behandelnden Arzt des Patienten basieren.</p> <p>6. Dokumentierte jüngere Geschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite) von unzureichender klinischer Antwort auf die Behandlung mit TCS</p> <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 (\pmTCI 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 • Ausreichende Dokumentation umfasst aktuelle Krankenakten, in welchen die TCS-Behandlung und die Behandlungsergebnisse festgehalten sind, oder Unterlagen des Prüfarztes, die auf Kommunikation mit dem behandelnden Arzt des Patienten basieren. <p>7. Zweimal tägliche Verwendung einer stabilen Dosis Emollentien für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite (Hinweis: Zu Einschränkungen in Bezug auf Emollentien siehe Ausschlusskriterium Nr. 8)</p> <p>8. Fähigkeit und Bereitschaft, das Protokoll zu befolgen</p> <p>9. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung</p> <p>10. Fähigkeit, studienbezogene Fragen zu verstehen und zu beantworten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnehmer einer vorherigen klinischen Studie mit Dupilumab 2. Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von acht Wochen oder fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) vor Screening, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist 3. Überempfindlichkeit und/oder Intoleranz gegen Glukokortikosteroide oder gegen andere Bestandteile der in der Studie verwendeten TCS Produkte 4. Systemisches Ciclosporin, systemische Glukokortikosteroide oder Phototherapie innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite und Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil oder Janus-Kinase-Inhibitoren innerhalb von acht Wochen vor der Screening-Visite 5. Behandlung mit einem TCI innerhalb von einer Woche vor dem Screening 6. 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 7. 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) 8. Beginn einer AD-Behandlung mit verschreibungspflichtigen Emollentien oder Emollentien 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) 9. Regelmäßige Solariumsbesuche (öfter als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zweimal pro Woche) innerhalb von vier Wochen vor der Screening-Visite</p> <p>10. Geplante oder erwartete Verwendung von unzulässigen Arzneimitteln und Verfahren</p> <p>11. Die Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 12 Wochen vor der Baseline-Visite</p> <p>12. 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</p> <p>Hinweis: Die Patienten können nicht früher als zwei Wochen nach Abklingen der Infektion, mit Genehmigung des klinischen Monitors des Sponsors, erneut gescreent werden.</p> <p>13. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte einer Immunsuppression, einschließlich einer invasiven opportunistischen Infektion (z. B. TB, Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion; oder ungewöhnlich häufige, rezidivierende oder verlängerte Infektionen, beurteilt durch den Prüfarzt</p> <p>14. Vorhandensein eines der folgenden TB-Kriterien:</p> <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 • 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. <p>HINWEIS: Jeder dieser drei TB-Tests</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wird nach länderspezifischen Richtlinien durchgeführt, wenn dies von Aufsichtsbehörden oder Ethikkommission verlangt wird.</p> <p>15. HIV-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test bei Screening</p> <p>16. Positiver Test auf HBsAg, HBcAb oder HCV Ab bei der Screening-Visite</p> <p>17. Vorliegen eines der Kriterien, die zum Absetzen der Studienmedikation führen ((s. Abschnitt 3.3.4.2 des Studienberichtes (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2017b)), bei Baseline</p> <p>18. Vorhandensein von Hauteigenschaften, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten</p> <p>19. 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</p> <p>20. 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</p> <p>21. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von zwei Jahren vor der Screening-Visite</p> <p>22. Schwere Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen. Beispiele umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Patienten mit kurzer Lebenserwartung, Patienten mit unkontrolliertem Diabetes (HbA1c $\geq 9\%$), Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach Klassifizierung der New York Heart Association), schweren renalen Erkrankungen (z. B. dialysepflichtige Patienten), hepatobiliären Zuständen (z. B. Child-Pugh-Klasse B oder C), neurologischen Erkrankungen (z. B. demyelinisierende Erkrankungen), aktiven schweren Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Darmerkrankung, rheumatoide Arthritis etc.), neuro-entzündlichen Krankheiten, anderen schweren endokrinologischen, gastrointestinalen, metabolischen, pulmonalen oder lymphatischen Erkrankungen. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>23. Jeder andere medizinische oder psychologische Zustand (einschließlich relevanter anomaler Laborwerte beim Screening), der nach Auffassung des Prüfarztes eine neue und/oder unzureichend verstandene Krankheit bedeuten, ein unangemessenes Risiko für den Patienten aufgrund seiner Studienteilnahme darstellen, die Teilnahme des Patienten unzuverlässig machen oder die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnte. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>24. Geplante oder erwartete größere chirurgische Eingriffe während des Studienzeitraums</p> <p>25. Patient ist Mitglied des Prüfarzteams oder seiner unmittelbaren Familie</p> <p>26. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen</p> <p>27. Sexuell aktive und gebärfähige Frauen die nicht bereit sind eine angemessene Verhütungsmethode zu verwenden. Eine angemessene Verhütungsmethode ist definiert als die Verwendung von wirksamen und akzeptierten Verhütungsmethoden während der gesamten Studiendauer und für 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Dazu gehören hormonelle Verhütungsmethoden, intrauterine Methoden oder doppelte Barrieremethoden oder ein männlicher Partner mit einer dokumentierten Vasektomie. Zusätzliche Anforderungen für eine akzeptable Empfängnisverhütung können in bestimmten Ländern auf der Grundlage lokaler Vorschriften gelten. Prüfarzte in den entsprechenden Ländern werden durch ein ergänzendes Protokollschreiben benachrichtigt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Behandlungsgruppen mittelstark wirksame TCS bis zum Ende der Behandlungsphase. Ab mindestens Tag -7 vor der Randomisierung verwenden alle drei Behandlungsarme mindestens zweimal täglich Emollentien.</p> <p><u>Behandlungsphase (16 Wochen):</u> <u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan an Tag 1 + QW 300 mg Dupilumab subkutan</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> 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><u>Kontrollgruppe:</u> Anfangsdosis Placebo subkutan + QW Verabreichung von Placebo subkutan</p> <p><u>Hintergrundtherapie:</u> Verwendung von schwach und mittelstark wirksamen TCS. Q4W wirkungsbasierte Dosisanpassungen (tapering algorithm)</p> <p><u>Rescue-Therapie:</u> Die Rescue-Therapie besteht aus stark wirksamen TCS, TCI, 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>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> 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><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> 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 anderen medizinischen Gründen nicht erhalten dürfen/können.</p>
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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse des primären und der sekundären Endpunkte erfolgt in der finalen Analyse, deshalb besteht keine Notwendigkeit der Adjustierung des Signifikanzniveaus.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 und wurde stratifiziert nach: <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)
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	<u>Full-Analysis-Set (FAS):</u> 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. <u>Per Protokoll-Analysis-Set (PPS):</u> Alle Patienten des FAS ohne schwere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen</p> <p><u>Safety-Analysis-Set (SAF):</u> 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><u>Andere Analyse-Sets:</u> Die PK-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine valide PK-Messung nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen. Die ADA-Population umfasst alle behandelten Patienten, die eine Studienmedikation erhielten und die mindestens ein valides ADA-Ergebnis im ADA-Assay nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen.</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 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. • Es erfolgt keine Imputation für fehlende Labordaten, Elektrokardiogramm-Daten, Vitalparameter oder körperliche Untersuchungen. <p>Wirksamkeitsanalyse <u>Primärer Endpunkt:</u> Anteil der Patienten, welche den EASI 75</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(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)).</p> <p>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 • 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-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 2 gegenüber Baseline</p> <p>Andere Wirksamkeitsendpunkte:</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 den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte eine hierarchische Testprozedur durchgeführt.</p> <p>Sicherheitsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • Laborparameter • Biomarker • Treatment Compliance • Analysis of Drug Concentration Data • Analysis of Anti-Drug Antibody Data <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) • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Frühere Verwendung von Azathioprin • Frühere Verwendung von Methotrexat • 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.		

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

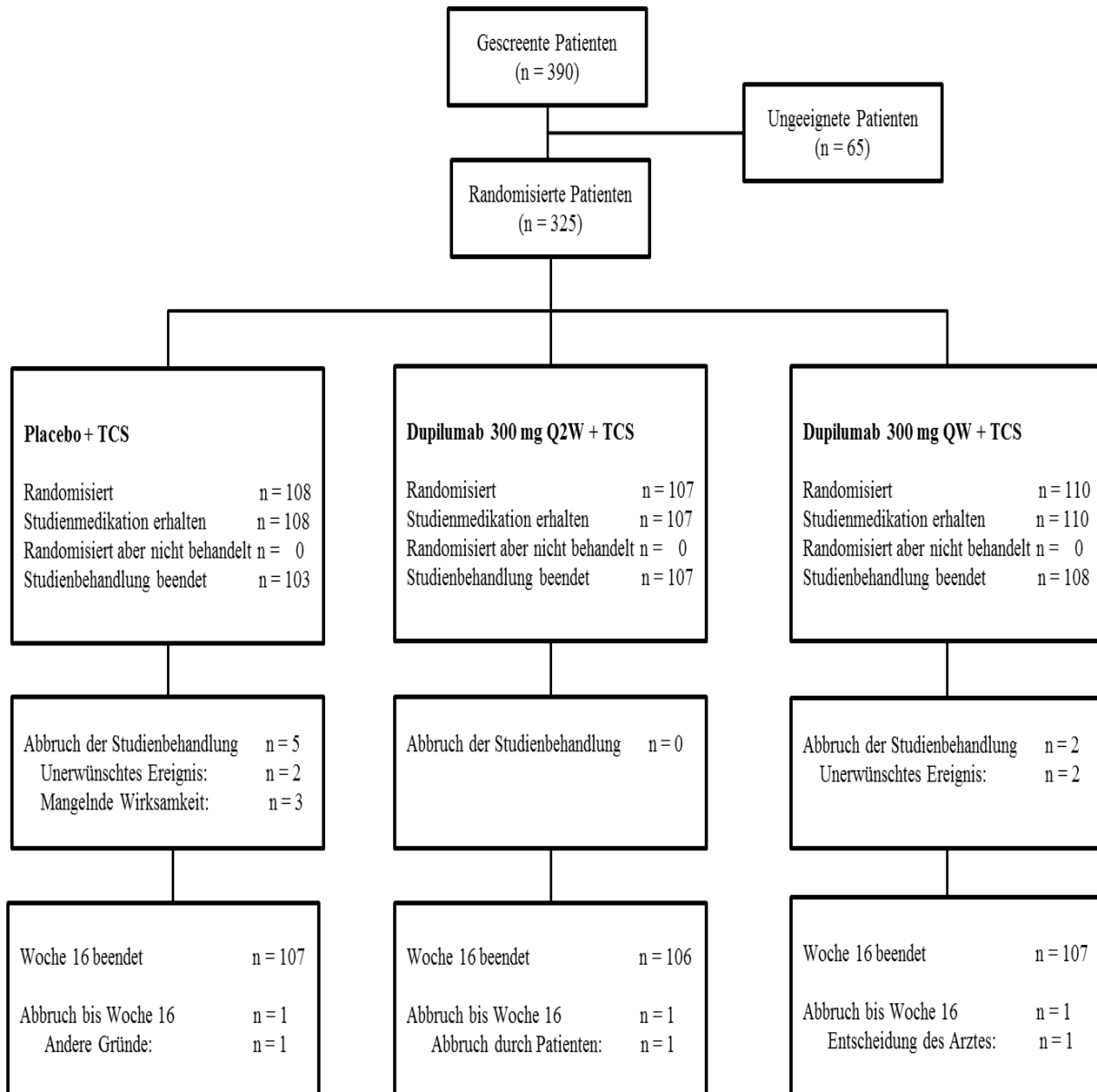


Abbildung 77: Flowchart für Studie R668-AD-1424 (CAFE)

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 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population)

Studie: R668-AD-1224 (CHRONOS Gesamtpopulation gemäß Zulassung und CAFE-like-Population)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 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	CSR
Clinical Study Protocol 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	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie R668-AD-1224 (CHRONOS) handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

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:**Endpunkt: Mortalität** _____**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. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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 Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EASI _____

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 Analyse des primären Endpunkts erfolgte anhand des Full-Analysis-Set (FAS), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 des Full-Analysis-Set (FAS), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SCORAD**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: 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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatischer Schub_____**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:_____

_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
Die Analyse erfolgte anhand des Full-Analysis-Set (FAS).
_____**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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schlafstörungen**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: DLQI _____**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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 können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____**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. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1424 (CAFE)

Studie: **R668-AD-1424 (CAFE)** _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report 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	CSR
Clinical Study Protocol 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	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie R668-AD-1424 (CAFE) 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 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:

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:**Endpunkt: Mortalität** _____**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. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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 _____

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 Analyse des primären Endpunkts erfolgte anhand des Full-Analysis-Set (FAS), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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

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

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 des Full-Analysis-Set (FAS), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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 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: SCORAD**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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: 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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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: EQ-5D VAS**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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: Schlafstörungen**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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: DLQI _____**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), jedoch war es für die Beurteilung des Zusatznutzen unabdingbar, nur die beobachteten Werte zu berücksichtigen, um eine adäquate Umsetzung der ZVT zu gewährleisten. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip 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: Unerwünschte Ereignisse _____**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. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

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 zu 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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:
