Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 C

Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 19
4.2 Methodik 27
4.2.1 Fragestellung 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 30
4.2.3 Informationsbeschaffung 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 41
4.2.5.2.1 Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 41
4.2.5.2.1.1 Für die Nutzenbewertung relevante Auswertung 41
4.2.5.2.1.2 Für die Nutzenbewertung relevante Ausgangssituation 42
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika 45
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte 46
4.2.5.3 Meta-Analysen 57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 62
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.1.1 Beschreibung der Studien 81
4.3.1.2.1.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 84
4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext 85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 87
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 87
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT 88

4.3.1.3.1.2 Morbidität: EASI – RCT ... 91
4.3.1.3.1.3 Morbidität: Juckreiz – Peak Pruritus NRS – RCT ... 99
4.3.1.3.1.4 Morbidität: SCORAD – RCT ... 108
4.3.1.3.1.5 Morbidität: POEM – RCT ... 117
4.3.1.3.1.6 Morbidität: Schlafstörungen – RCT ... 125
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: (C)DLQI – RCT ... 131
4.3.1.3.1.8 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 140
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 170
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 184
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 191
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 191
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 191
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 192
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 192
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 192
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 195
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 195
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 195
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 195
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 196
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 196
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 197
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 197
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 198
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 199
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 201
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 202
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 203
4.3.2.3.2.1 Beschreibung der Studien ... 210
4.3.2.3.2.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ... 212
4.3.2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 212
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 213
4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 214
4.3.2.3.3.2 Morbidität: EASI – weitere Untersuchungen ... 215
4.3.2.3.3.3 Morbidität: SCORAD – weitere Untersuchungen ... 217
4.3.2.3.3.4 Morbidität: Schlafstörungen – weitere Untersuchungen ... 221
4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CDLQI – weitere Untersuchungen ... 223
4.3.2.3.3.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 226
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 230
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 230
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 235
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 235
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 236
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 241
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 243
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 243

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 243
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 243
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 243
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 245
4.7 Referenzliste ... 246
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 253
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 261
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 264
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 266
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 332
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 376
Anhang 4-G : Rücklaufquoten der Fragebögen ... 415

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCTs für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Patienten ab 12 Jahren ... 20

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Jugendlichen ... 21

Tabelle 4-3 Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ... 22

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab ... 26

Tabelle 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - SCORAD ... 28

Tabelle 4-6: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - EASI ... 28

Tabelle 4-7: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - IGA ... 29

Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCTs für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Patienten ab 12 Jahren ... 31

Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Jugendlichen ... 32

Tabelle 4-10: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer ... 47

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64

Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set]) ... 76

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set]) ... 77

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie während der gesamten Behandlungsdauer; AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set]) ... 78

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer, AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set]) ... 80

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fortsetzung ... 87
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Mortalität ... 88
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) ... 90
Tabelle 4-28: Operationalisierung des EASI ... 91
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 93
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 96
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Juckreizes – Peak Pruritus NRS ... 99
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz – Peak Pruritus NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-36: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes – Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 104
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-40: Operationalisierung des SCORAD ... 108
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 110
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 113
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)..... 116
Tabelle 4-47: Operationalisierung des POEM 117
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 118
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)..... 119
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) 122
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des POEM aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 124
Tabelle 4-53: Operationalisierung der Schlafstörungen..... 125
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) 127
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-57: Operationalisierung des (C)DLQI..... 131
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt (C)DLQI 0-1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)..... 133
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt (C)DLQI 0-1 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 135
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set) 136
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 138
Tabelle 4-63: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse..... 140
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 141
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) 142
Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) 143
Tabelle 4-67: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) 147
Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) 148

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; Safety-Analysis-Set) 151

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety-Analysis-Set) 151

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*; PT: *Reaktion an der Injektionsstelle*) 153

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*; PT: *Nasopharyngitis* und PT: *Infektionen der oberen Atemwege*) 156

Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*) 158

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Erkrankungen des Nervensystems*; PT: *Kopfschmerz*) 160

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*) 161

Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC*: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*; PT: *Dermatitis atopisch*) 162

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* und den PT *Dermatitis atopisch* aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)(SOC: *Augenerkrankung*; PT: *Konjunktivitis oder Blepharitis*) 166

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den PT *Konjunktivitis oder Blepharitis* aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168

Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)(SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*) 169

Tabelle 4-83: Übersicht über die Ergebnisse des Interaktionstests für die Studien AD-1526 und CHRONOS ... 172
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 178
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS um ≥ 4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; Full-Analysis-Set) ... 179
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 180
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 182
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der SCORAD Schlafstörung VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set) ... 183
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526) ... 188
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 192
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 193
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 193
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 194
Tabelle 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 194
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 196
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 196
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197
Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198
Tabelle 4-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Tabelle 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 201
Tabelle 4-101: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 202
Tabelle 4-102: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204
Tabelle 4-103: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205
Tabelle 4-104: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline-Charakteristika zum Studienbeginn der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607]) ... 206
Tabelle 4-105: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen

Vorgeschichte zum Studienbeginn der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607], AD-1434 [Safety-Analysis-Set]) 207
Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapien, AD-1434, [Safety-Analysis-Set]) 207
Tabelle 4-107: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie; AD-1434, [Safety-Analysis-Set]) 208
Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie, AD-1434, [Safety-Analysis-Set]) 209
Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kummulative Behandlungsdauer unabhängig von der Dosierung, AD-1434, [Safety-Analysis-Set]) 209
Tabelle 4-110: Behandlungswochen mit Visiten in den Studienzentren (AD-1434) 211
Tabelle 4-111: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen 214
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set) 214
Tabelle 4-116: Operationalisierung von Morbidität: EASI – weitere Untersuchungen 215
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 216
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 217
Tabelle 4-120: Operationalisierung von Morbidität: SCORAD – weitere Untersuchungen 218
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 219
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 220
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 221
Tabelle 4-125: Operationalisierung von Morbidität: Schlafstörungen – weitere Untersuchungen 222
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 223

Tabelle 4-128: Operationalisierung des CDLQI – weitere Untersuchungen 224
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDLQI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt CDLQI 0-1 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 225
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des CDLQI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set) 226
Tabelle 4-132: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen 227
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set) 228
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set) 229
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set) .. 229
Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434) 232
Tabelle 4-138: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis 236
Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 242
Tabelle 4-140: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245
Tabelle 4-141 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT 264
Tabelle 4-142 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen 265
Tabelle 4-143 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT 266
Tabelle 4-144 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach weiteren Untersuchungen 300
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1526 332
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS) 347
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1434 365
Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1526 377
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS) 388
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1434 406
Tabelle 4-151 (Anhang): Rücklaufquoten für Juckreiz – Peak Pruritus NRS. 415
Tabelle 4-152 (Anhang): Rücklaufquoten für POEM. 415

Tabelle 4-153 (Anhang): Rücklaufquoten für (C)DLQI. 416

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 2: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 94

Abbildung 3: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 97

Abbildung 4: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes – Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 102

Abbildung 5: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Juckreiz - Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 105

Abbildung 6: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 111

Abbildung 7: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 114

Abbildung 8: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 120

Abbildung 9: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 123

Abbildung 10: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 128

Abbildung 11: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt (C)DLQI 0-1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 134

Abbildung 12: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 137

Abbildung 13: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse von mildem Schweregrad zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 145

Abbildung 14: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 149

Abbildung 15: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 155

Abbildung 16: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* zusammengefasst wurde, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 164

Abbildung 17: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA PT *Dermatitis atopisch* zusammengefasst wurde, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 164

Abbildung 18: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA PT *Konjunktivitis oder Blepharitis* zusammengefasst wurde, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 167

Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Abbildung 20: Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie AD-1526 346

Abbildung 21: Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie CHRONOS 364

Abbildung 22: Flow-Chart für den Patientenfluss der jugendlichen Gesamtpopulation der Studie AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018) 375

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AD	Atopische Dermatitis
ADA	Antikörper gegen das Therapeutikum (*Anti-Drug Antibody*)
AKC	Atopische Keratokonjunktivitis (*Atopic Keratoconjunctivitis*)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*)
AZA	Azathioprin
BID	Bis in die (2-mal täglich)
BKGRD	Hintergrundtherapie (*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
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CsA	Ciclosporin (Cyclosporin A)
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
IL	Interleukin
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
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMRM	Mixed effect Model with Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	Numerical Rating Scale
OCS	Orale (systemische) Glukokortikosteroide (*Oral Corticosteroids*)
OLE	Offene Verlängerungsstudie (*Open Label Extension*)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDCO	Pädiatrieausschuss (*Paediatric Committee*)

Abkürzung	**Bedeutung**
PK-Population	Pharmakokinetik-Population
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (*Paediatric Investigation Plan*)
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PPS	Per Protokoll Set
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*)
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	Systemorganklasse (*System Organ Class*)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
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
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal*)
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	**Bedeutung**
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
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 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.1)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Dabei handelt es sich um ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis IV
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Die einzelnen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbareren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu werden firmeninterne Datenbanken herangezogen sowie systematische Recherchen in den der Dossiervorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Für die Anwendung von Dupilumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren liegen neben den Studiendaten aus RCTs auch Langzeitdaten ($\geq$ 24 Wochen) aus einer einarmigen Verlängerungsstudie vor. Als Datenquellen werden jeweils der Studienbericht sowie dazugehörige Zusatzauswertungen zu weiteren Endpunkten und Subgruppenanalysen herangezogen. Die vollständigen Studienberichte sind in Modul 5 abgelegt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter RCTs und weiterer relevanter Studien befindet sich in Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCTs für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Patienten ab 12 Jahren

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patienten-population	**1**	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	**1**	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	**2**	Behandlung mit Dupilumab: • Bei Jugendlichen ≥ 60 kg und bei erwachsenen Patienten (gewichtsunabhängig): Anfangsdosis von 600 mg (zwei subkutane Injektionen à 300 mg), gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen • Bei Jugendlichen < 60 kg: Anfangsdosis von 400 mg (zwei subkutane Injektionen à 200 mg), gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen	**2**	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	**3**	Patientenindividuell optimiertes Therapieregime	**3**	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
Endpunkte	**4**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	**4**	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	**5**	RCT	**5**	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungs-dauer	**6**	≥ 16 Wochen für < 18-Jährige ≥ 24 Wochen für ≥ 18-Jährige	**6**	< 16 Wochen für < 18-Jährige < 24 Wochen für ≥ 18-Jährige
Publikations-typ	**7**	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	**7**	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Jugendlichen

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patienten-population	**1**	Jugendliche von ≥ 12 - < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	**1**	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	**2**	Behandlung mit Dupilumab: • Bei Jugendlichen ≥ 60 kg: Anfangsdosis von 600 mg (zwei subkutane Injektionen à 300 mg), gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen • Bei Jugendlichen < 60 kg: Anfangsdosis von 400 mg (zwei subkutane Injektionen à 200 mg), gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen	**2**	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	**3**	Keine Einschränkung		
Endpunkte	**4**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	**4**	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	**5**	Nicht-vergleichende klinische Studie	**5**	Die Studie ist keine klinische Studie.
Behandlungs-dauer	**6**	≥ 16 Wochen	**6**	< 16 Wochen
Publikationstyp	**7**	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	**7**	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.

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

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien AD-1526, CHRONOS und AD-1434 als relevante Studien identifiziert. Die RCTs AD-1526 und CHRONOS sind gemäß dem CONSORT-Statement und die einarmige Verlängerungsstudie AD-1434 gemäß dem TREND-Statement dargestellt. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene, als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Bei der Studie AD-1526 handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis mit einer Studiendauer von 16 Wochen. In Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde im pädiatrischen Prüfplan (PIP) die 16-wöchige RCT (AD-1526) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Jugendlichen festgelegt und als ausreichend und adäquat betrachtet.

Um die für chronische Erkrankungen geltende formale Anforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen, werden in Abschnitt 4.3.1 neben den Ergebnissen der AD-1526 zusätzlich auch die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) – auf deren Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet worden ist – für die frühe Nutzenbewertung bei Jugendlichen herangezogen. Dazu werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Jugendlichen zu Woche 16 mit Hilfe der Langzeitdaten der Erwachsenen auf Woche 24 fortgeschrieben.

Die Ergebnisse der einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) werden ergänzend in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Abschließend wird eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen ist der medizinische Zusatznutzen sowie dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit bestimmt und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-3 Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
Mortalität				
UE mit Todesfolge	OR	- [-; -], -	-[1]	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	- [-; -], -		
	RD	0,00 [-2,31; 2,31], 1,000		
Morbidität				
EASI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
EASI 75	OR	4,66 [2,22; 9,78], < 0,0001	3,55 [1,77; 7,11], 0,0004	
	RR	2,89 [1,66; 5,01], 0,0002	2,40 [1,45; 3,96], 0,0006	
	RD	29,83 [16,62; 43,04], < 0,0001	26,30 [12,69; 39,90], 0,0002	
EASI 90	OR	8,52 [2,39; 30,41], 0,0010	6,53 [2,12; 20,09], 0,0011	
	RR	6,44 [1,99; 20,84], 0,0019	5,18 [1,85; 14,51], 0,0017	
	RD	19,64 [9,70; 29,58], 0,0002	19,68 [9,36; 30,01], 0,0002	
Juckreiz - Peak Pruritus NRS				
Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	OR	4,18 [2,03; 8,61], 0,0001	3,97 [1,96; 8,06], 0,0001	
	RR	2,76 [1,62; 4,70], 0,0002	2,60 [1,55; 4,34], 0,0003	
	RD	28,46 [15,06; 41,85], < 0,0001	28,48 [14,94; 42,03], < 0,0001	
Veränderung Peak Pruritus NRS	MWD	- 2,07 [- 2,75; - 1,39], < 0,0001	- 2,22 [- 2,95; - 1,49], < 0,0001	
	H´g	- 0,942 [- 1,25; - 0,64]	- 1,03 [- 1,40; - 0,67]	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
SCORAD				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
SCORAD 50	OR	5,38 [2,61; 11,08], < 0,0001	4,31 [2,15; 8,64], < 0,0001	
	RR	3,02 [1,79; 5,10], < 0,0001	2,66 [1,62; 4,34], < 0,0001	
	RD	34,75 [21,36; 48,14], < 0,0001	31,18 [17,53; 44,82], < 0,0001	
SCORAD 75	OR	3,83 [1,19; 12,32], 0,0245	4,18 [1,47; 11,95], 0,0075	
	RR	3,41 [1,16; 9,99], 0,0255	3,52 [1,36; 9,11], 0,0093	
	RD	11,15 [2,05; 20,25], 0,0189	14,85 [4,75; 24,95], 0,0040	
SCORAD 90	OR	2,10 [0,19; 23,64], 0,5476	-[1]	
	RR	2,07 [0,19; 22,43], 0,5483		
	RD	1,26 [-2,79; 5,31], 0,5451		
POEM				
POEM ≥ 6 Punkte	OR	5,89 [2,95; 11,76], < 0,0001	4,70 [2,41; 9,17], < 0,0001	
	RR	2,08 [1,53; 2,83], < 0,0001	1,90 [1,42; 2,55], < 0,0001	
	RD	39,47 [25,57; 53,37], < 0,0001	35,85 [21,81; 49,90], < 0,0001	
Veränderung des POEM	MWD	-5,28 [-7,39; -3,17]; < 0,0001	-5,21 [-7,43; -2,99]; < 0,0001	
	H´g	-0,769 [-1,08; -0,46]	-0,73 [-1,05; -0,41]	
Schlafstörungen				
Schlafstörung VAS des SCORAD	MWD	-1,52 [-2,35; -0,70], 0,0003	-1,28 [-2,09; -0,47], 0,0020	
	H´g	-0,566 [-0,87; -0,26]	-0,49 [-0,81; -0,17]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
CDLQI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
CDLQI 0-1	OR	4,24 [1,60; 11,21], 0,0037	2,48 [1,01; 6,13], 0,0483	
	RR	3,39 [1,44; 8,01], 0,0053	2,18 [0,99; 4,76], 0,0516	
	RD	17,25 [6,44; 28,05], 0,0024	11,21 [0,42; 22,00], 0,0417	
Veränderung des CDLQI	MWD	-2,82 [-4,21; -1,43], < 0,0001	-2,71 [-4,59; -0,83], 0,0047	
	H´g	-0,622 [-0,93; -0,32]	-0,45 [-0,77; -0,13]	
Sicherheit				
Gesamtrate aller UE	OR	1,14 [0,58; 2,24], 0,7110	-[1]	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,04 [0,86; 1,25], 0,7109		
	RD	2,58 [-11,12; 16,28], 0,7107		

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
UE nach Schweregrad - mild	OR	0,58 [0,29; 1,15], 0,1212	-[1]	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,68 [0,41; 1,11], 0,1249		
	RD	-10,95 [-24,61; 2,72], 0,1160		
UE nach Schweregrad - moderat	OR	1,66 [0,89; 3,10], 0,1098	-[1]	
	RR	1,35 [0,93; 1,95], 0,1122		
	RD	12,27 [-2,64; 27,17], 0,1063		
UE nach Schweregrad - schwer	OR	2,10 [0,18; 23,90], 0,5484	-[1]	
	RR	2,07 [0,19; 22,69], 0,5490		
	RD	1,26 [-2,81; 5,33], 0,5418		
SUE	OR	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124	-[1]	
	RR	0,35 [0,01; 8,36], 0,5132		
	RD	- 1,14 [- 4,37; 2,09], 0,4883		
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124	0,20 [0,01; 4,28], 0,3049	
	RR	0,35 [0,01; 8,36], 0,5132	0,21 [0,01; 4,25], 0,3072	
	RD	- 1,14 [- 4,37; 2,09], 0,4883	- 2,31 [- 6,23; 1,62], 0,2494	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Überempfind-lichkeits-reaktionen	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	-[1]	
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854		
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646		
Suizidales Verhalten	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	-[1]	
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854		
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646		
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class				
Beschwerden am Verabreich-ungsort	OR	1,83 [0,63; 5,31], 0,2661	1,91 [0,71; 5,12], 0,1985	
	RR	1,73 [0,65; 4,56], 0,2682	1,78 [0,74; 4,29], 0,2011	
	RD	5,14 [-3,84; 14,11], 0,2609	6,40 [-3,23; 16,03], 0,1927	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	0,97 [0,52; 1,79], 0,9169	-[1]	
	RR	0,98 [0,70; 1,38], 0,9169		
	RD	-0,80 [-15,95; 14,34], 0,9169		
Verletzung, Vergiftung und Komplik-ationen[2]	OR	5,12 [1,06; 24,64], 0,0419	-[1]	
	RR	4,66 [1,03; 21,10], 0,0455		
	RD	8,62 [1,09; 16,15], 0,0250		

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
Erkrankungen des Nerven-systems	OR	1,04 [0,44; 2,49], 0,9243	-[1]	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,04 [0,49; 2,18], 0,9243		
	RD	0,52 [-10,18; 11,21], 0,9243		
Erkrankungen Atemwege, Brustraums und Media.	OR	0,52 [0,19; 1,38], 0,1855	-[1]	
	RR	0,56 [0,23; 1,33], 0,1888		
	RD	-6,76 [-16,56; 3,04], 0,1757		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	OR	0,88 [0,45; 1,73], 0,7190	0,90 [0,48; 1,70], 0,7534	
	RR	0,92 [0,57; 1,47], 0,7192	0,94 [0,62; 1,41], 0,7536	
	RD	-2,54 [-16,41; 11,33], 0,7187	-2,32 [-16,82; 12,17], 0,7533	
Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term				
Dermatitis atopisch	OR	0,68 [0,32; 1,44], 0,3161	0,68 [0,34; 1,36], 0,2813	
	RR	0,74 [0,41; 1,34], 0,3183	0,76 [0,46; 1,26], 0,2838	
	RD	-6,41 [-18,89; 6,06], 0,3122	-7,42 [-20,81; 5,97], 0,2777	
Konjunktivitis oder Blepharitis	OR	1,73 [0,54; 5,56], 0,3559	1,62 [0,55; 4,78], 0,3797	
	RR	1,66 [0,56; 4,89], 0,3574	1,55 [0,58; 4,17], 0,3810	
	RD	3,87 [-4,31; 12,05], 0,3519	3,92 [-4,77; 12,60], 0,3767	

*Fortgeschriebene Daten zu Woche 24: Für jeden Behandlungsarm und jeden Endpunkt wird die prozentuale Veränderung von Woche 16 zu Woche 24 in der Studie CHRONOS ermittelt und auf die jeweiligen Werte der Studie AD-1526 zu Woche 16 übertragen. Die daraus resultierenden Werte für Jugendliche zu Woche 24 werden genutzt um die jeweiligen Effektschätzer zu ermitteln (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).

-[1]: Im Falle von nicht signifikanten Ergebnissen bei Jugendlichen zu Woche 16 wird von einer Fortschreibung abgesehen. Bei den Sicherheitsendpunkten wird auch dann fortgeschrieben, wenn signifikante Ergebnisse bei den Erwachsenen zu Woche 24 vorliegen.

[2]: Die UE nach SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* scheinen nicht im Zusammenhang mit der Dupilumab-Behandlung zu stehen.

CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; Media: Mediastinums; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Studie AD-1526 zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede bei Jugendlichen (siehe Tabelle 4-138). Die offene Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt die langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab und die gute Verträglichkeit bei jugendlichen Patienten (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität	
UE mit Todesfolge	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Morbidität	
EASI	Beträchtlicher Zusatznutzen
Juckreiz	
SCORAD	
POEM	
Schlafstörungen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
CDLQI	Beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit	
Alle Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen

In der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis der Erwachsenen wurde basierend auf der Studie CHRONOS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Der Wirkmechanismus von Dupilumab und das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sind bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Es gibt daher keine medizinische Rationale dafür, dass die Wirksamkeit und somit der Zusatznutzen zu Woche 16 nicht auch zu Woche 24 bestehen sollte. Die mit Hilfe der Erwachsenen-Daten fortgeschriebenen Behandlungseffekte der Jugendlichen bestätigen dies zusätzlich (siehe Tabelle 4-138).

In der Gesamtschau des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zeigt sich eine **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung** des therapierelevanten Nutzens mit einem **beträchtlichen** Ausmaß des Zusatznutzens.

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 häufige entzündliche Hauterkrankung sowohl im Kindes- und Jugendalter als auch bei Erwachsenen. Sie zählt zu den chronischen oder chronisch-rezidivierenden, nicht-kontagiösen Hauterkrankungen und geht zumeist mit starkem Juckreiz und einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut einher. In der akuten Phase bilden sich gerötete, nässende, stark juckende Ekzeme, die im weiteren Verlauf chronifizieren können [1]. Sowohl aufgrund des quälenden Juckreizes, der oft auch zu Schlaflosigkeit und Infektionen der durch Kratzen geschädigten Haut führt, als auch durch das Erscheinungsbild, ist die Krankheit für die Patienten mit einem hohem Leidensdruck und einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden [2-4].

Dupilumab ist seit dem 26. September 2017 im Anwendungsgebiet der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen. Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde am 17. Mai 2018 mit einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeschlossen.

Das durch die Zulassungserweiterung definierte Anwendungsgebiet umfasst Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene. Das vorliegende Dossier mit der Kodierung C bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren unter Einbeziehung der Evidenz bei Erwachsenen.

Fragestellung

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von Dupilumab auf Jugendliche ab 12 Jahren. 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 Jugendlichen ab 12 Jahren, 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) sowie weitere nicht-vergleichende klinische Studien.

Population

Die gemäß Fachinformationen zugelassene Patientenpopulation umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

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), nennt jedoch keine quantitativen Grenzen zu Schweregraden oder Schwellenwerten [2]. Auch in der US-amerikanischen Leitlinie findet sich keine Definition der Schweregrade [5], während auf europäischer Ebene eine Quantifizierung anhand des SCORAD erfolgt. Die aktuelle konsensbasierte Leitlinie der European Task Force on Atopic Dermatitis/European Academy of Dermatology and Venerology Eczema Task Force von 2018 schlägt folgende Einteilung vor [6]:

Tabelle 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - 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 Quelle: [6]	

Leshem *et al*. [7] empfehlen eine Stratifizierung und Interpretation der Resultate des EASI-Scores wie folgt:

Tabelle 4-6: 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 Quelle: [7]	

Chopra *et al*. definieren den Schweregrad in ähnlichen Größenordnungen (moderater Schweregrad: 6.0--22.0) [8].

In klinischen Studien wird häufig der gröbere, aber auch einfacher zu erhebende IGA-Score verwendet. Dieser nimmt folgende Schweregradeinteilung der atopischen Dermatitis vor und berücksichtigt dabei Erythem, Schuppung und Induration:

Tabelle 4-7: 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. An dieser Stelle wird beispielhaft eine Skala von 0-4 Punkten dargestellt, wie sie auch in Studien mit Dupilumab verwendet wurde [9]. IGA: Investigator's Global Assessment Quelle: [10]	

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 der atopischen Dermatitis kommen gemäß Stufentherapieschema der deutschen Leitlinie Neurodermitis und der europäischen konsensbasierten Leitlinie solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit rezeptpflichtigen topischen Therapien (TCS oder TCI) 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 [2, 6, 11].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab. In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Dupilumab gemäß den Angaben in den Fachinformationen gegeben wird [12, 13].

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 31. Januar 2019 [14] benannte der G-BA bei Jugendlichen ab 12 Jahren ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, als

zVT. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis IV
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin.

Endpunkte

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

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- Patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei AD (z. B. Juckreiz, Schlafstörungen)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Verwendung von krankheitsspezifischen als auch generischen Fragebögen

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

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 Anwendung von Dupilumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren liegen neben den Studiendaten aus RCTs auch Langzeitdaten (≥ 24 Wochen) aus einer einarmigen Verlängerungsstudie vor.

Für die oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte ist eine Bewertung anhand von RCTs und von weiteren nicht-vergleichenden klinischen Studien möglich. In die Nutzenbewertung fließen somit RCTs und weitere nicht-vergleichende klinische Studien ein.

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.

Direkt vergleichende Studien

Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter RCTs für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Patienten ab 12 Jahren

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patienten-population	**1**	Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	**1**	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	**2**	Behandlung mit Dupilumab: • Bei Jugendlichen ≥ 60 kg und bei erwachsenen Patienten (gewichtsunabhängig): Anfangsdosis von 600 mg (zwei subkutane Injektionen à 300 mg), gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen • Bei Jugendlichen < 60 kg: Anfangsdosis von 400 mg (zwei subkutane Injektionen à 200 mg), gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen	**2**	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	**3**	Patientenindividuell optimiertes Therapieregime	**3**	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
Endpunkte	**4**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	**4**	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	**5**	RCT	**5**	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungs-dauer	**6**	≥ 16 Wochen für < 18-Jährige ≥ 24 Wochen für ≥ 18-Jährige	**6**	< 16 Wochen für < 18-Jährige < 24 Wochen für ≥ 18-Jährige
Publikations-typ	**7**	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	**7**	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Weitere Untersuchungen

Um weitere relevante Evidenz in der hier zu untersuchenden Zielpopulation (jugendliche Patienten von ≥ 12 - < 18 Jahren) zu präsentieren, wird die Suche ohne Einschränkung des Studientyps und Komparators ausgeweitet. Dies geschieht mit dem Ziel, die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet von Dupilumab zu finden und, um die Bewertung des Zusatznutzens möglichst umfassend vornehmen zu können.

Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter weiterer Untersuchungen für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Jugendlichen

	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patienten-population	**1**	Jugendliche von ≥ 12 - < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	**1**	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	**2**	Behandlung mit Dupilumab: • Bei Jugendlichen ≥ 60 kg: Anfangsdosis von 600 mg (zwei subkutane Injektionen à 300 mg), gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen • Bei Jugendlichen < 60 kg: Anfangsdosis von 400 mg (zwei subkutane Injektionen à 200 mg), gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen	**2**	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	**3**	Keine Einschränkung		
Endpunkte	**4**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	**4**	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	**5**	Nicht-vergleichende klinische Studie	**5**	Die Studie ist keine klinische Studie.
Behandlungs-dauer	**6**	≥ 16 Wochen	**6**	< 16 Wochen
Publikationstyp	**7**	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	**7**	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern zu weiteren Untersuchungen sind in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.3.1 dargestellt.

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Zielpopulation und Intervention

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus den Fachinformationen für Dupixent® [12, 13].

In Bezug auf die Intervention werden nur Studien berücksichtigt, bei denen in mindestens einem Studienarm Dupilumab gemäß Fachinformationen gegeben wurde.

Komparator

Als zVT hat der G-BA im Beratungsgespräch zu Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime mit topischer und systemischer Therapie benannt [14]. Der G-BA konkretisiert die zVT, indem er die Einzelkomponenten einer solchen Therapie angibt (topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis IV, Tacrolimus (topisch) und Ciclosporin).

Die Festlegung der zVT durch den G-BA macht eine Überprüfung der potenziell einzuschließenden direkt vergleichenden 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, wenn darüber hinaus eine patientenindividuell optimierte Anpassung der Therapie z. B. nach Maßgabe des Arztes möglich war. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur RCTs berücksichtigt, bei denen die im Kontrollarm gegebenen Therapieoptionen als hinreichend umfangreich, leitliniengerecht 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 den Beratungsgesprächen mit dem G-BA [14, 15].

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren werden folgende patientenrelevante Endpunktkategorien berücksichtigt:

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- Patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei AD (z. B. Hautläsionen, Juckreiz, Schlafstörungen)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Verwendung von krankheitsspezifischen als auch generischen Fragebögen

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Studientyp

Es werden folgende Studientypen berücksichtigt:

- Für Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien: RCTs
- Für Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen: nicht-vergleichende klinische Studien

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.

Um die vollständige Evidenz im Anwendungsgebiet von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit atopischer Dermatitis zu präsentieren, wird die Suche auf weitere nicht-vergleichende klinische Studien ausgeweitert. Dies geschieht mit dem Ziel, die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zu finden und um die Bewertung des Zusatznutzens möglichst umfassend vornehmen zu können.

Behandlungsdauer

Da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine chronische Erkrankung handelt, fordert der G-BA bei Erwachsenen in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen [16].

Jedoch unterliegt das Studienprogramm für Kinder und Jugendliche als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. Gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 wurde im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans (PIP) bereits bei der Erstzulassung von Dupilumab das Studienprogramm für die pädiatrische Patientenpopulation geplant und genehmigt [17]. In Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde im PIP eine 16-wöchige RCT in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie für die klinische Prüfung bei Jugendlichen festgelegt und als ausreichend und adäquat betrachtet [18].

Im Einklang mit der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 sollen laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer Studien an Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ [19]. Eine vergleichbare Aussage findet sich auch in dem Informationsblatt „Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche“ vom BMG, BfArM und PEI [20]. Im Fall von Dupilumab liegt ein umfangreiches Studienprogramm mit Langzeitdaten aus RCTs bei Erwachsenen vor. Es wird daher auch das Datenset für Erwachsene – auf dessen Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet wurde – für die frühe Nutzenbewertung bei Jugendlichen herangezogen.

Um die Evidenz aus allen Studien in dieser vulnerablen Population zu berücksichtigen, die einen Vergleich von Dupilumab gegenüber der zVT ermöglichen, wird eine Behandlungsdauer von 16 Wochen bei Jugendlichen als Einschlusskriterium festgelegt. Gleichzeitig berücksichtigt dieses Einschlusskriterium, dass die ersten Behandlungseffekte bereits ab der 2. Woche ersichtlich sind und der maximale Behandlungseffekt nach 12 - 16 Wochen erreicht ist [21].

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für erwachsene Patienten mit atopischer Dermatitis forderte der G-BA eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen, weshalb dies als Einschlusskriterium für Erwachsene festgelegt wird.

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.

Direkt vergleichende Studien

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 *et al*. verwendet [22]. 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.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 4. Juli 2019.

Weitere Untersuchungen

Die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen wurde wie oben unter „Direkt vergleichende Studien" beschrieben, durchgeführt.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 4. Juli 2019.

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 (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 Unternehmer 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 0 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.

Direkt vergleichende Studien

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 Klinische Prüfungen 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 Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 28. Juni 2019.

Weitere Untersuchungen

Die Studienregistersuche wurde wie oben unter „Direkt vergleichende Studien“ beschrieben, durchgeführt.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dokumentiert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2.3.1 beschrieben.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 28. Juni 2019.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Direkt vergleichende Studien

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektierten zwei Personen unabhängig voneinander, die in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche 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 4-8 dargestellten Kriterien.

Weitere Untersuchungen

Die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen wurde wie oben unter „Direkt vergleichende Studien“ beschrieben, durchgeführt. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei stets die in Tabelle 4-9 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.

Direkt vergleichende Studien

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.

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 VerfO 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.

Weitere Untersuchungen

Bei einarmigen Studien wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.3). Daher wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Es werden dennoch Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert, allerdings ohne den in der RCT durchgeführten Vergleich im Detail zu betrachten.

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-Statements[3] 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.

Direkt vergleichende Studien

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements. Im Sinne der Dossiervorlage werden 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.

Weitere Untersuchungen

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen, nicht randomisierten Interventionsstudien erfolgt unter Berücksichtigung des TREND-Statements. Für alle nicht-vergleichenden eingeschlossenen Studien werden die Informationen zu den TREND-Items aus den

[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.

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, 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.

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

4.2.5.2.1.1 Für die Nutzenbewertung relevante Auswertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien AD-1526, CHRONOS und AD-1434 als relevante Studien identifiziert.

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 vergleichenden 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 Begleit- und Rescue-Therapien untersucht.

Das primäre Ziel der Studie AD-1526 ist der Nachweis der Wirksamkeit von Dupilumab als Monotherapie mit begleitender Basistherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Die primäre Analyse im Studienprotokoll sieht dementsprechend eine Non-Responder Imputation bei binären Variablen bzw. eine MI-Methode (Multiple Imputation) bei stetigen Variablen mit Zensierung für Patienten, die eine Rescue-Behandlung erhalten haben vor. Diese Art der Imputation bei Erhalt einer Rescue-Therapie wird von Sanofi 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 Analysen werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt, können jedoch im CSR der einzelnen Studien eingesehen werden.

In den für die Nutzenbewertung identifizierten relevanten Studien bei Jugendlichen (AD-1526 und AD-1434) und bei Erwachsenen (CHRONOS) wurden die Patienten auch nach Initiierung einer Rescue-Behandlung nicht von der Studie ausgeschlossen. Eine Rescue-Therapie mit topischen Präparaten, wie topischen Glukokortikosteroiden der Klassen II bis IV oder Tacrolimus führte weder zu einem Studien- noch zu einem Behandlungsabbruch. Erfolgte eine Behandlung mit systemischer Rescue-Therapie, wie z. B. mit Ciclosporin, führte diese zwar zu einem Behandlungsabbruch (AD-1526) bzw. einer Behandlungsunterbrechung (CHRONOS, AD-1434), jedoch nicht zu einem Studienabbruch. Selbst Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten, wurden aufgefordert, weiterhin in der Studie zu bleiben und die Visiten fortzuführen. Diese nahezu vollständige Erfassung der Daten ermöglicht neben der primären Analyse eine Reihe von unterschiedlichen Sensitivitätsanalysen als Auswertungsstrategie.

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 von der Durchführung einer Rescue-Therapie oder dem Abbruch der Studienmedikation – und ersetzt fehlende Werte geeignet.

Für die binären Wirksamkeitsendpunkte wird die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse „All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use“ (keine Non-Responder Imputation für Patienten nach Erhalt der Rescue-Behandlung) kombiniert mit der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse „Last Observation Carried Forward“ zur Ersetzung fehlender Werte herangezogen. Diese Art der Analyse erfolgt in Anlehnung an die vom IQWiG durchgeführte Analyse bei Erwachsenen [23]. Im Gegensatz zu der vom IQWiG angewendeten Methodik zur Ersetzung fehlender Werte auf Basis aggregierter Daten, werden hier die patientenindividuellen Daten verwendet.

Für stetige Endpunkte wird die Sensitivitätsanalyse „All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use [ANCOVA]“ (keine Verwendung von Imputationsmethoden) verwendet.

Die Tatsache, dass diese Analysen im jeweiligen Studienprotokoll bereits präspezifiziert waren, erhöht die Validität der entsprechenden Resultate für die vorliegende Nutzenbewertung.

4.2.5.2.1.2 Für die Nutzenbewertung relevante Ausgangssituation

Vorüberlegungen

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, daher fordert der G-BA bei Erwachsenen in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen [16, 24].

Jedoch unterliegt das Studienprogramm für Kinder und Jugendliche als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. Gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 wurde im Rahmen des pädiatrischen Prüfplans (PIP) bereits bei der Erstzulassung von Dupilumab das Studienprogramm für die pädiatrische Patientenpopulation geplant und genehmigt [17]. In Zusammenarbeit mit dem PDCO wurde im PIP eine 16-wöchige RCT (AD-1526) in Verbindung mit einer einarmigen

Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Jugendlichen festgelegt und als ausreichend und adäquat betrachtet [18].

Im Einklang mit der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 sollen laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer Studien an Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ [19]. Eine vergleichbare Aussage findet sich auch in dem Informationsblatt „Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche“ vom BMG, BfArM und PEI [20]. Im Fall von Dupilumab liegt ein umfangreiches Studienprogramm aus RCTs bei Erwachsenen vor. Aus den vorgenannten Gründen erachtet Sanofi die Studiendauer von 16 Wochen bei jugendlichen Patienten mit AD für angemessen und ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

Um für diese Patientengruppe, die für chronische Erkrankungen geltende formale Anforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen, werden zusätzlich auch die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) – auf deren Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet worden ist – für die frühe Nutzenbewertung bei Jugendlichen herangezogen. Dazu werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Jugendlichen zu Woche 16 mit Hilfe der Langzeitdaten der Erwachsenen auf Woche 24 fortgeschrieben. Die Eignung der Daten für eine Fortschreibung wird anhand des EMA-Konzepts der Vergleichbarkeit [25, 26] und der Anforderungen des G-BA für einen Evidenztransfer [27] geprüft. Im Unterschied zu einem Evidenztransfer gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 5a, der in der Regel zum Tragen kommt, wenn keine relevanten Studiendaten in der zugelassenen Population vorliegen, wird im hier vorgelegten Dossier eine Datenfortschreibung durchgeführt. Aus Sicht von Sanofi können hierfür aufgrund der besonderen Anforderungen an die Durchführung pädiatrischer Studien die gleichen Kriterien wie bei einem Evidenztransfer als Voraussetzung gelten:

Der Wirkmechanismus ist vergleichbar

In Modul 2 ist dargelegt, dass der monoklonale Antikörper Dupilumab in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet bei Jugendlichen den gleichen Wirkmechanismus aufweist wie bei Erwachsenen. Entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnis gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Das Krankheitsbild ist vergleichbar

Wie im Modul 3 beschrieben, ist die atopische Dermatitis sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung. Bei der Pathogenese der AD spielen sowohl immunologische als auch epidermale Komponenten eine Rolle. Auf zellbiologischer Ebene findet ein komplexes Wechselspiel statt, das generell bei Jugendlichen und Erwachsenen von einer Typ-2-Immunreaktion geprägt ist. Somit ist das Krankheitsbild zwischen Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit sind vergleichbar

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben wird, sind die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. Die Ergebnisse der Studie AD-1526 bei Jugendlichen und der Studie CHRONOS bei Erwachsenen zeigen zu Woche 16 gleichgerichtete klinische Effekte für die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT.

Ein Zusatznutzen bei den Erwachsenen liegt vor

In der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert [16].

Die zVT ist vergleichbar

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT bestimmt (siehe Modul 3 und Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

Da alle genannten Kriterien erfüllt sind, können die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Jugendlichen mit Hilfe der Langzeitdaten der Erwachsenen auf Woche 24 fortgeschrieben werden, wobei von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen ist. Mit diesen fortgeschriebenen Daten zu Woche 24 wird der formalen Voraussetzung der Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen für die frühe Nutzenbewertung nachgekommen.

Vorgehen zur Fortschreibung der Studienergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

Die Darstellung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Jugendlichen gegenüber der zVT erfolgt für alle patientenrelevanten Endpunkte in 3 Schritten.

1. *Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen:*

   Zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab werden sowohl die Studienergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 als auch die der Erwachsenen zu Woche 16 und zu Woche 24 (inklusive der entsprechenden Effektmaße) dargestellt. Im Falle von nicht signifikanten Ergebnissen bei Jugendlichen zu Woche 16 wird von einer Fortschreibung abgesehen. Bei den Sicherheitsendpunkten wird auch dann fortgeschrieben, wenn signifikante Ergebnisse bei den Erwachsenen zu Woche 24 vorliegen.

2. *Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen:*
   Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen zu Woche 16 werden Heterogenitätstests mit Hilfe des Cochran's Q-Tests durchgeführt. Dabei wird die Statistik-Software R (Version 3.5.2) mit dem Paket Meta, Version 4.9-4 verwendet. Ist der p-Wert des Tests größer als 0,05 wird von Homogenität ausgegangen, andernfalls wird von einer Fortschreibung abgesehen.

3. *Fortschreibung der Behandlungseffekte der Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24:*

   Die Behandlungseffekte der Jugendlichen zu Woche 16 werden unter Einbeziehung der Behandlungseffekte der Erwachsenen auf Woche 24 fortgeschrieben. Dies geschieht auf Grundlage von aggregierten Daten.

   a. Bestimmung der prozentualen Veränderung der Erwachsenen von Woche 16 auf Woche 24:

      Die Änderungsrate ($V_{16/24}$) bestimmt sich aus dem Quotienten der Differenz der aggregierten Werte der Erwachsenen zu Woche 24 und zu Woche 16 ($x^{Erw}_{24} - x^{Erw}_{16}$) und dem Wert der Erwachsenen zu Woche 16 (x^{Erw}_{16}). Die Änderungsrate wird für die binären und stetigen Endpunkte für jeden Behandlungsarm ermittelt.

      Änderungsrate: $V_{16/24} = (x^{Erw}_{24} - x^{Erw}_{16}) / x^{Erw}_{16}$

Prozentuale Änderung: $V_{16/24} * 100$

b. Fortschreibung der Daten der Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24:

Für binäre Endpunkte wird zunächst die Änderungsrate ($V_{16/24}$) der Erwachsenen mit dem entsprechenden Wert der Jugendlichen zu Woche 16 (x^{Jug}_{16}) multipliziert, um die Veränderung der Anzahl der Patienten bzw. Responder zu erhalten. Diese werden zu den Werten der Jugendlichen zu Woche 16 addiert und ergeben so die fortgeschriebenen Daten zu Woche 24 (X^{Jug}_{24}).

Ein analoges Vorgehen findet bei stetigen Endpunkten Anwendung. Um die fortgeschriebenen Daten zu Woche 24 (X^{Jug}_{24}) zu erhalten, wird die jeweilige Änderungsrate ($V_{16/24}$) der Erwachsenen mit der Anzahl der Patienten (N) bzw. den Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) der Jugendlichen zu Woche 16 (x^{Jug}_{16}) multipliziert und anschließend zu den Werten der Jugendlichen zu Woche 16 addiert.

$$X^{Jug}_{24} = x^{Jug}_{16} + x^{Jug}_{16} * V_{16/24}$$

c. Berechnung der Effektschätzer:Für die binären Endpunkte lassen sich die fortgeschriebenen Daten in einer Vierfeldertafel darstellen. Die Anzahl der Non-Responder zu Woche 24 ergibt sich aus der Differenz der unveränderten Gesamtanzahl und dem fortgeschriebenen Wert der Anzahl der Responder. Es werden die üblichen Effektmaße genutzt, um die Stärke des Effekts bei Jugendlichen zu Woche 24 zu berechnen (ohne Adjustierung).

Bei stetigen Endunkten bilden die fortgeschriebenen Daten die Grundlage für die Berechnung der Mittelwertdifferenz und des Hedges' g. Die Konfidenzintervalle werden ohne Adjustierung berechnet.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden 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 werden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika
   - Alter
   - Geschlecht
   - Rasse
   - Region
   - Gewicht
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
- (C)DLQI

3) Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten
4) Vorbehandlung
    - Art der Vortherapien
    - Ansprechen auf Vortherapien

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

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden die Studien AD-1526, CHRONOS und AD-1434 als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert (s. Abschnitt 4.3.1.1 und Abschnitt 4.3.2.3.1).

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt anhand der in den Studien erhobenen und im Indikationsgebiet etablierten, patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität
    - Anzahl der berichteten Todesfälle
- Morbidität
    - EASI
    - Juckreiz (Peak Pruritus NRS)
    - SCORAD
    - POEM
    - Schlafstörungen (Einzelkomponente des SCORAD)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - krankheitsspezifischer Fragebogen ((C)DLQI)
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten nach SOC und PT

Die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analysen und Effektschätzer sind in Tabelle 4-10 zusammengefasst.

Tabelle 4-10: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Mortalität		
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	• Anzahl der berichteten Todesfälle	• Odds Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Difference (95% KI), p-Wert
Morbidität		
EASI	• EASI 75 – Anteil der Patienten mit einer 75%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert • EASI 90 – Anteil der Patienten mit einer 90%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert	• Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Difference (95 % KI), p-Wert
Juckreiz (Peak Pruritus NRS)	• Peak Pruritus NRS ≥ 4 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 4 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert	• Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Difference (95 % KI), p-Wert
	• Veränderung der Peak Pruritus NRS zum Baseline-Wert	• Mittelwertdifferenz (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
SCORAD	• SCORAD 50 – Anteil der Patienten mit einer 50%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert • SCORAD 75 – Anteil der Patienten mit einer 75%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert • SCORAD 90 – Anteil der Patienten mit einer 90%igen	• Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Difference (95 % KI), p-Wert

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert	
POEM	• POEM ≥ 6 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert	• Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Difference (95 % KI), p-Wert
	• Veränderung des POEM zum Baseline-Wert	• Mittelwertdifferenz (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
Schlafstörungen VAS des SCORAD	• Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zum Baseline-Wert	• Mittelwertdifferenz (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
(C)DLQI	• (C)DLQI 0-1 – Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI von 0 oder 1 Punkten erreichen	• Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Difference (95 % KI), p-Wert
	• Veränderung des (C)DLQI zum Baseline-Wert	• Mittelwertdifferenz (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	• Anteil der Patienten mit Ereignis	• Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Difference (95 % KI), p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, nach SOC und PT	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für die Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.		

Mortalität

Patientenrelevanz und Validität

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, auch wenn das Überleben der Patienten (bzw. eine mögliche Verlängerung des Überlebens) grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Todesfälle im Rahmen der standardisierten Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

Darstellung im Dossier

- Anzahl der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge

Morbidität

EASI

Patientenrelevanz und Validität

Der EASI wurde vom Psoriasis Area and Severity Index (PASI) abgeleitet, einem standardisierten Hautscore zur Beurteilung der Psoriasis. Er ermittelt die objektive 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 [28].

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 [29]. 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 [30]. Auch die deutsche S2k-Leitlinie Neurodermitis und die europäische konsensbasierte Leitlinie empfehlen den EASI als validiertes Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsschwere [2, 6].

Operationalisierung

Der EASI ist ein Index zur Ermittlung der Krankheitsschwere, mit dem das flächenhafte Ausmaß (< 10 %, 10-29 %, 30-49 %, 50-69 %, 70-89 % und 90-100 %) und die Intensität (keine [0], leicht [1], mäßig [2] und stark [3]) der Anzeichen Erytheme, Papulae/Induration, Exkoriation und Lichenifikation in vier Körperbereichen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) bestimmt und miteinander verrechnet werden [31]. Die maximale Punktzahl beträgt 72 und repräsentiert die maximal messbare Erkrankungsschwere.

Schram *et al*. ermittelten für den EASI einen minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 6,6 Punkten [32]. Statt der MCID werden in klinischen Studien häufig jedoch 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 mindestens 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. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des EASI als patientenrelevant ein [16]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher ein EASI 75- und ein EASI 90-Ansprechen auch bei Jugendlichen als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für jugendliche Patienten ab 12 Jahren bestätigt [14].

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "EASI" für die Studien AD-1526, CHRONOS und AD-1434 operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einem EASI 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)
- Anteil der Patienten mit einem EASI 90 (90 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)

Juckreiz

Patientenrelevanz und Validität

Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und unter anderem verantwortlich für den hohen Leidensdruck der Patienten [2]. 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 [4]. 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 Lern- oder Arbeitsfähigkeit reichen [3, 33]. Aufgrund seiner stark einschränkenden Auswirkungen auf den Patienten ist der Juckreiz als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt zu sehen, was vom G-BA im Beratungsgespräch bei Erwachsenen und Jugendlichen bestätigt wurde [14, 15].

Mangels allgemein akzeptierter und vollständig validierter Juckreiz-Skalen [34] 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) [35, 36].

Die Gütekriterien der Peak Pruritus NRS wurden im Rahmen von Patienten-Interviews sowie mehrerer Studien (R668-AD-1021, R668-AD-1334, R668-AD-1416 und R668-AD-1526) untersucht, wobei sich positive Ergebnisse für Inhaltsvalidität, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität zeigten [35, 36]. 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 liegt.

Operationalisierung

Die Peak Pruritus NRS ist eine Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). 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.

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 MCID bei Erwachsenen bestimmt und nachfolgend bei Jugendlichen validiert [35, 36]. Als Anker für die Herleitung dienten die Pruritus Categorical Scale, der EASI und das IGA. Im vorliegenden Dossier werden zur Relevanzbewertung und Quantifizierung des Behandlungseffektes Responderanalysen für die Peak Pruritus NRS präsentiert.

In den Studien AD-1526 und CHRONOS sind die Cut-offs von 4 bzw. 3 Punkten (Sensitivitätsanalyse) präspezifiziert. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab bei Erwachsenen wurde der Endpunkt Peak Pruritus NRS mit einer Verbesserung von ≥ 4 Punkten als patientenrelevant anerkannt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher auch eine Verbesserung von ≥ 4 Punkten des Peak Pruritus NRS bei Jugendlichen als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für jugendliche Patienten ab 12 Jahren bestätigt [14].

In den vorliegenden direkt vergleichenden Studien AD-1526 und CHRONOS erfolgt die Erhebung des Juckreizes mittels der Peak Pruritus NRS bis Woche 16 täglich; aus den täglichen Werten einer Woche wird der Mittelwert des maximalen Juckreizes berechnet. Nach Woche 16 dokumentieren die Patienten in der CHRONOS den Juckreiz einmal pro Woche.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "Juckreiz" für die Studien AD-1526 und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 24)
- Veränderung des Peak Pruritus NRS zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS auch zu Woche 24)

SCORAD

Patientenrelevanz und Validität

Der SCORAD ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des objektiven und subjektiven Schweregrads der atopischen Dermatitis, das 1993 von der European Task Force on Atopic Dermatitis entwickelt wurde [37]. Er besteht aus drei Komponenten: der flächenhaften Ausdehnung der Erkrankung, der Intensität der Hautveränderungen sowie der patientenberichteten Parameter Juckreiz und Schlaflosigkeit.

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 [38]. 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 [14, 15, 31, 38]. Allerdings weisen einige Studien auf Probleme hinsichtlich der Interobserver-Variabilität hin. Die Protokolle der vorliegenden Studien AD-1526 und CHRONOS stellen jeweils in Abschnitt 6.2

(Study Procedure bzw. Study Visit Descriptions) klar, dass alle Beurteilungen zu einem bestimmten Patienten während der gesamten Studie von demselben Prüfarzt vorgenommen werden sollten [9, 39]. Daher ist davon auszugehen, dass diese Maßnahme mögliche Schwächen des SCORAD bei der Interobserver-Variabilität ausgleicht.

Operationalisierung

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, Exkoriation, Lichenifikation, Trockenheit nicht-läsionaler 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], als Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte) vom Patienten beurteilt werden. 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 %. Ein hoher SCORAD-Wert entspricht einem hohen Schweregrad. Die maximale Punktzahl beträgt 103 [31].

Schram *et al*. ermittelten für den SCORAD eine MCID von 8,7 Punkten [32]. Statt der MCID werden in klinischen Studien häufig jedoch individuelle Response-Kriterien verwendet (SCORAD 50, 75 und 90), die auf der relativen Änderung des Score-Wertes beruhen. Diese geben an, ob der Patient 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 50 mit einer 50%igen als auch der SCORAD 75 sowie der SCORAD 90 mit einer 75%igen bzw. 90%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert stellen einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten dar.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des SCORAD als patientenrelevant ein [16]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher ein SCORAD 75- und ein SCORAD 90-Ansprechen auch bei Jugendlichen als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für jugendliche Patienten ab 12 Jahren bestätigt [14].

Abweichend vom G-BA sieht Sanofi den SCORAD 50 ebenfalls als patientenrelevant an. Die Verbesserung des SCORAD um mindestens 50 % wird in klinischen Studien als Remission definiert und ist daher patientenrelevant [40]. Die Patienten der Zielpopulation leiden an mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, was SCORAD-Werten von mindestens 25 (mittelschwer) bzw. größer 50 (schwer) auf einer Skala von 0-103 entspricht (siehe Tabelle 4-5) [6] Bei diesen Patienten bedeutet bereits eine Reduktion des SCORAD um 50 % eine spürbare und wesentliche Verbesserung, die über der MCID von 8,7 Punkten liegt.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "SCORAD" für die Studien AD-1526, CHRONOS und AD-1434 operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)
- Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)
- Anteil der Patienten mit einem SCORAD 50 (50 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)

POEM

Patientenrelevanz und Validität

Der POEM wurde für Kinder und Erwachsene entwickelt, um das Ausmaß der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten zu erheben [41]. Die Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppende Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorhergehenden Woche. 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 [41]. 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 [32]. 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 [42]. 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 [43]. Die deutsche Leitlinie zur atopischen Dermatitis zählt den POEM zu den validierten Instrumenten zur Erhebung patientenberichteter Symptome [2].

Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab bei erwachsenen Patienten [16] als auch im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für jugendliche Patienten ab 12 Jahren [14] bestätigt.

Operationalisierung

Der POEM ist ein patientenberichteter, validierter Fragebogen, der die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen 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.

Sanofi erachtet das Responsekriterium im Sinne einer MCID von ≥ 6 Punkten als klinisch relevante Änderung bei Jugendlichen.

Bei der Auswertung von gepoolten Daten aus zwei RCTs bei Erwachsenen mit schwerer AD wurde in einem ankerbasierten Verfahren für den POEM eine MCID von 3,4 bestimmt [32]. Gaunt *et al.* bestimmten eine MCID von 2,5 - 4,27 bei Kindern mit milder AD [44]. In einer aktuellen Publikation von Howells *et al.* wurde, anhand einer Studie mit 300 Kindern von 1 - 15 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD, unter Verwendung verschiedener ankerbasierender Methoden eine klinisch relevante Änderung von 2,68 - 6,13 bestimmt [45]. Howells *et al.* setzen sich des Weiteren kritisch mit den unterschiedlichen MCIDs aus den oben genannten Publikationen und der eigenen Untersuchung auseinander. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Änderung unter 3 Punkten als eher unwahrscheinlicher klinisch relevanter Unterschied gewertet werden kann, jedoch eine Änderung von über 4 Punkten als sehr wahrscheinlich klinisch relevant angesehen wird.

Die unterschiedlichen Ergebnisse scheinen u. a. von der Patientenpopulation und der Krankheitsschwere abhängig zu sein. In ankerbasierten Verfahren wurde anhand von Daten aus der Phase-III-Studie AD-1526 eine Veränderung von 5,6 - 7,8 Punkten als bedeutende Änderung im Sinne einer MCID bestimmt [36]. Die untere Grenze ist mit der von Howells *et al.* bestimmten oberen Grenze einer bedeutenden Änderung von 6,13 vergleichbar. In der Zusammenschau aller Publikationen kann von einem Responsekriterium im Sinne einer MCID von ≥ 6 Punkten für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD ausgegangen werden.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „POEM“ für die Studien AD-1526 und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 6 Punkte zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 24)
- Änderung des POEM zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS auch zu Woche 24)

Schlafstörungen

Patientenrelevanz und Validität

Schlafstörungen wurden vom G-BA ebenfalls als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt genannt [14, 15]. Sie stellen ein häufiges Symptom von atopischer Dermatitis dar [46] und werden sowohl im SCORAD als auch im POEM erfasst. 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 [33]. Ungefähr 60 % der Patienten einer deutschen Querschnittsstudie bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis werteten die Verbesserung der Schlafqualität als eines der fünf wichtigsten Behandlungsziele [47].

Operationalisierung

Im Rahmen der Studien AD-1526, CHRONOS und AD-1434 wurden Schlafstörungen mittels der VAS Schlaflosigkeit des SCORAD erhoben. 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.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab bei erwachsenen Patienten stuft der G-BA die Verbesserung der VAS Schlaflosigkeit des SCORAD als patientenrelevant ein [16]. In

Analogie dazu betrachtet Sanofi daher die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD auch bei Jugendlichen als patientenrelevant.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "Schlafstörungen" operationalisiert als

- Änderung des VAS Schlafstörungen zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CDLQI und DLQI

Patientenrelevanz und Validität

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) und der Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) sind patientenberichtete Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen [48, 49]. CDLQI und DLQI umfassen zehn vergleichbare Fragen zu folgenden Subskalen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag.

Beim CDLQI und DLQI handelt es sich um eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität bei Patienten mit atopischer Dermatitis [50]. Beide Fragebögen wurden in zahlreichen Studien validiert [51-53].

Der DLQI ist für die Altersgruppe ab 16 Jahren und der CDLQI für die Altersgruppe von 4 bis 16 Jahren vorgesehen. In der Altersgruppe von 16 bis 17 Jahren ist es allerdings fraglich, ob Jugendliche zwischen CDLQI bzw. DLQI unterschiedlich abschneiden würden. In einer Studie von Geel *et al*. wurden der CDLQI und der DLQI bei 16- und 17-jährigen Psoriasis-Patienten ausgewertet und verglichen. Der Gesamt-Score war vergleichbar zwischen den Fragebögen [54]. Für die Durchführung einer Studie mit jugendlichen Patienten von 12 bis 17 Jahren ist die einheitliche Verwendung eines Fragebogens praktikabler. Insbesondere da bei Patienten, die mit 16 Jahren eingeschlossen wurden, jedoch während der Studie 17 Jahre alt werden, zwei verschiedene Fragebögen für den gleichen Patienten ausgewertet werden müssten. Somit wird es von Sanofi als adäquat angesehen den CDLQI für die Jugendlichen (AD-1526, AD-1434) und den DLQI für die Erwachsenen (CHRONOS) zu verwenden.

Operationalisierung

Der (C)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 (C)DLQI ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen; somit kann der (C)DLQI Werte von 0 bis 30 erreichen, wobei ein geringer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab bei erwachsenen Patienten stuft der G-BA das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 als patientenrelevant ein [16]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher auch den CDLQI von 0 oder 1 bei Jugendlichen als patientenrelevantes Responsekriterium.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „(C)DLQI“ für die Studien AD-1526 und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)
- Änderung des (C)DLQI zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS und AD-1434 auch zu Woche 24)

Sicherheit

Patientenrelevanz und Validität

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.

Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis. Dieses muss nicht zwingend mit der Therapie in Verbindung stehen. UEs wurden vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bei Visite 1 bis zum Ende der Studie erhoben. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zusammengefasst.

Überdies werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind, nach SOC und PT inkl. Effektschätzer dargestellt.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wie folgt operationalisiert:

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad
- Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten nach SOC und PT

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] 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 verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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 Einzelergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen zu diesem Zweck durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht. Die zum

[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.*

Nachweis der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführten Heterogenitätsanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.2.1.2 erläutert.

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 präspezifizierten Sensitivitätsanalysen der Studienprotokolle für die AD-1526 und CHRONOS bilden die für die frühe Nutzenbewertung relevanten Hauptanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse oder zur Einschätzung der Aussagekraft werden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen, im Sinne der VerfO des G-BA durchgeführt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der im Modul 4.3.1 dargestellten Analyse.

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 Behandlungseffekt (Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm) über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt, werden Subgruppenanalysen für die direkt vergleichenden Studien durchgeführt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau $< 0,05$) werden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden keine nach Subgruppen getrennten Ergebnisse dargestellt.

Die Studienprotokolle der Studien AD-1526 und CHRONOS legen a priori keine Subgruppen fest, jedoch erfolgt implizit über die Stratifizierungsvariablen der Randomisierung (Schweregrad der Erkrankung anhand des IGA [beide Studien] und Gewicht [AD-1526] bzw. Region [CHRONOS]) die Festlegung von zwei zu untersuchenden Subgruppenmerkmalen.

Den Vorgaben der VerfO folgend werden im vorliegenden Dossier Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere betrachtet. Anstelle der geforderten Untersuchung von Zentrums- und Ländereffekten wird das Subgruppenmerkmal Region für die Studie CHRONOS 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 das Subgruppenmerkmal Region eine Stratifizierungsvariable der Randomisierung. Die Studie AD-1526 fand ausschließlich in Nordamerika in mehreren kleineren Studienzentren statt. Eine Subgruppenanalyse für das Merkmal Region ist bei dieser Studie daher nicht sinnvoll.

Für die Studie AD-1526 werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen dargestellt:

- Alter (≥ 12 bis < 15 Jahre; ≥ 15 bis < 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Gewicht (< 60 kg; ≥ 60 kg)

Für die Studie CHRONOS werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen dargestellt:

- 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])

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden nur bei Vorliegen einer endpunktübergreifenden und klinisch relevanten Effektmodifikation fortgeschrieben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).

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 möglich[7]. 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 ist[11].

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 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 untersuchen[12].

[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. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[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.*

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.

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 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)[1]**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Phase I					
R668-AD-1607	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up	Autoinjektor Dupilumab 200 mg Q2W Fertigspritze Dupilumab 200 mg Q2W Autoinjektor Dupilumab 300 mg Q2W Fertigspritze Dupilumab 300 mg Q2W
Phase II					
R668-AD-1412	Ja	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen Behandlung, 8 Wochen Follow-up	Dupilumab 2 mg/kg, Dupilumab 4 mg/kg,
Phase III					
R668-AD-1434	Ja	Ja	Laufend	Behandlung bis zur Zulassung*, 12 Wochen Follow-up	Dupilumab 300 mg Q4W (gewichtsunabhängig) Up-titration auf Q2W für Patienten ≥ 60 kg: 300 mg Q2W bzw. für Patienten < 60 kg: 200 mg Q2W
R668-AD-1526	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up	Für Patienten ≥ 60 kg: Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q2W bzw. für Patienten < 60 kg: 400 mg Anfangsdosis, dann 200 mg Q2W Dupilumab 600 mg Anfangsdosis, dann 300 mg Q4W (gewichtsunabhängig) Placebo

1: Teil des Moduls 5 des Zulassungsdossiers für die Anwendungsgebietserweiterung

* Die Behandlung wird bis zur Zulassung von Dupilumab in der entsprechenden Altersgruppe und in dem entsprechenden Land/der Region fortgesetzt.

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 von 28. Juni 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: 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-1412	Dosierung entspricht nicht der Zulassung (A2)
R668-AD-1607	Falscher Komparator (A3)
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.

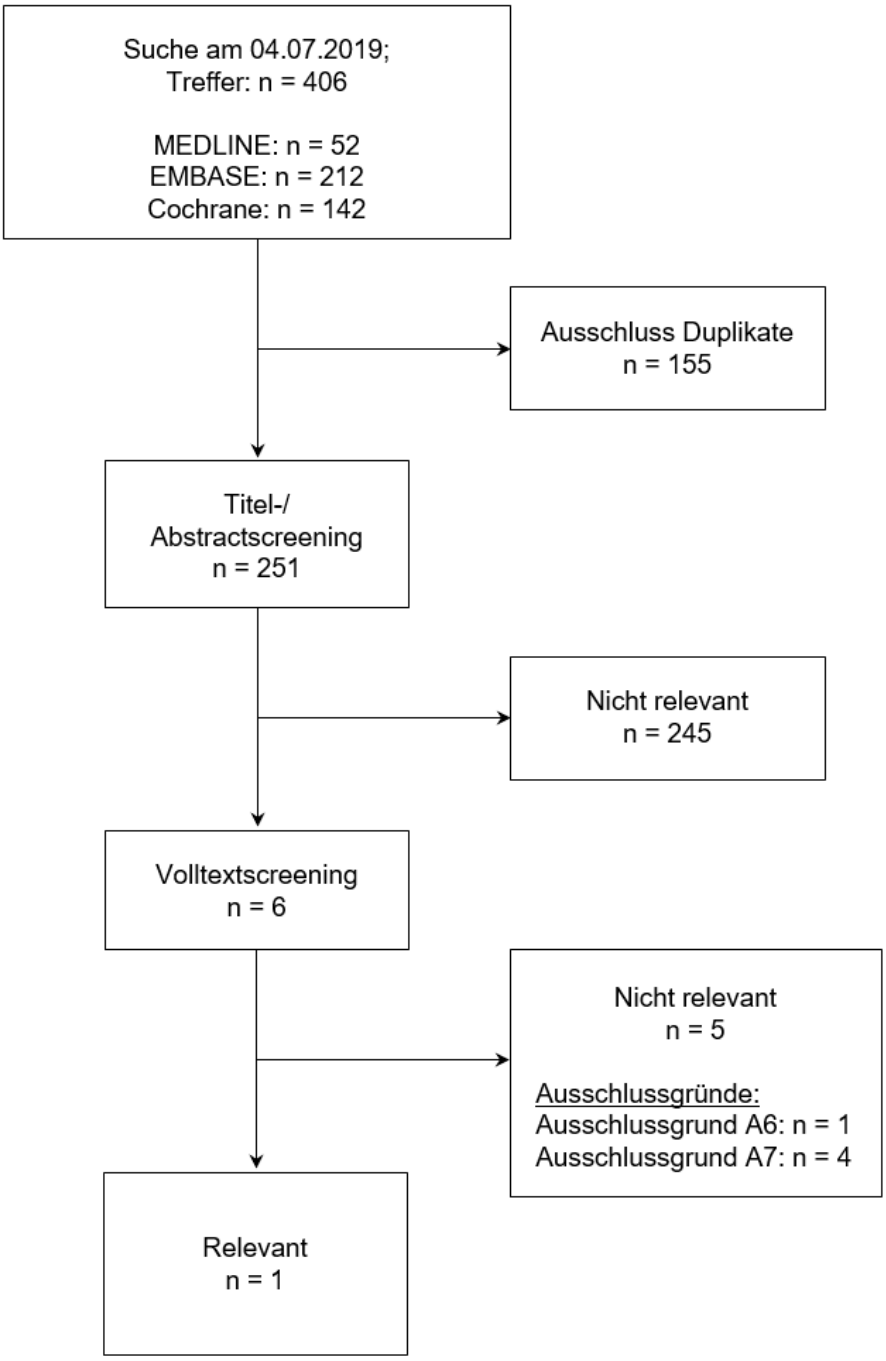

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 4. Juli 2019 hat insgesamt 406 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 156 Treffer als Dubletten identifiziert. 245 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden sechs Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Eine der als Volltext gesichteten Publikation erfüllt nicht die Anforderungen der Mindeststudiendauer. Vier weitere Publikationen wurden aufgrund des Publikationstyps ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C).

Es wurde mit Blauvelt *et al.* 2017 eine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet für Dupilumab identifiziert [55].

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 4-11) 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 4-13: 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 [56] ICTRP [57, 58] EU-CTR [59] PharmNet.Bund [60]	Nein	Ja	abgeschlossen
R668-AD-1526	Clinicaltrials.gov [61] EU-CTR [62] ICTRP [63]	Ja	Nein	abgeschlossen
18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells	Clinicaltrials.gov [64] EU-CTR [65] ICTRP [66]	Nein	Nein	laufend

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 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 28. Juni 2019.

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 4.1 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 4-14: 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])**
R668-AD-1526 (AD-1526)	Ja	Ja	Nein	Ja [67]	Ja [61-63]	Nein
R668-AD-1224 (CHRONOS)	Nein	Ja	Nein	Ja [68]	Ja [56-60]	Ja [55]

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 4.1 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.1 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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 4-15: 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**
AD-1526	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Dupilumab Q4W, Dupilumab Q2W, Placebo)	Jugendliche Patienten von ≥ 12 - < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD (IGA ≥ 3; EASI ≥ 16; BSA ≥ 10 %; Peak Pruritus NRS ≥ 4)	Placebo (n=85) Dupilumab 300 mg für Patienten ≥ 60 kg und 200 mg für Patienten < 60 kg Q2W (n=82) Dupilumab 300 mg[a] Q4W (n=84)	Screeningphase: 5 Wochen Behandlungsphase: 16 Wochen Follow-up-Phase: 12 Wochen oder bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434)	42 Studienzentren in Amerika und Kanada 03/2017 – 04/2018	Primärer Endpunkt: EASI[b] IGA Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Peak Pruritus NRS SCORAD POEM CDLQI Sicherheitsendpunkte: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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**
CHRONOS	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 3:1:3 (Dupilumab QW, Dupilumab Q2W, Placebo)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD (IGA ≥ 3; EASI ≥ 16; BSA ≥ 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 und bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1225)	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

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**
						Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

a: Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt (Behandlungsfrequenz nicht zulassungskonform).

b: Für die EU und die EU-Referenzmärkte (sowie Japan in der CHRONOS) wurden IGA und EASI als co-primäre Endpunkte verwendet; für alle anderen Länder war der IGA der einzige primäre Endpunkt.

AD: Atopische Dermatitis; BSA: Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis; (C)DLQI: (Children's) 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; Q4W: Einmal alle vier Wochen; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; QW: Einmal jede Woche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: Topische Glukokortikosteroide; VAS: Visuelle Analogskala

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

Studie	**Placebo + BKGRD ± Rescue**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**	**Dupilumab Q4W + BKGRD ± Rescue**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AD-1526	Anfangsdosis Placebo subkutan zu Tag 1 (Baseline), danach Q2W Placebo subkutan	Patienten ≥ 60 kg: Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan Patienten < 60 kg: Anfangsdosis 400 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 200 mg Dupilumab subkutan	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q4W 300 mg Dupilumab subkutan (gewichts-unabhängig)	Hintergrundtherapie: Ab mind. 7 Tage vor der Randomisierung Anwendung von rückfettenden und feuchtigkeits-bindenden Mitteln (Emollentien) BID Rescue-Therapie: Wenn medizinisch notwendig, wurde nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie mit moderaten bis stark wirksamen topischen TCS und TCI initiiert. Wenn nach 7 Tagen keine angemessene Verbesserung auftrat, wurde mit systemischen Therapien eskaliert. Anwendungen von systemischen Therapien (OCS und systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel) führten zum Behandlungsabbruch, die Patienten wurden aber aufgefordert weiterhin an der Studie teilzunehmen.
Studie	**Placebo + BKGRD ± Rescue**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**	**Dupilumab QW + BKGRD ± Rescue**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
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	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan	Hintergrundtherapie: Ab mind. 7 Tage vor der Randomisierung Anwendung von rückfettenden und feuchtigkeits-bindenden Mitteln (Emollentien) BID; an Stellen, an denen eine Behandlung mit TCS erfolgt, Emollentien nur einmal täglich (z. B. morgens TCS und abends Emollentien) Ab Tag 1 (Baseline) TCS-Behandlung: • 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 Beendigung der TCS-Behandlung <u>Rescue-Therapie:</u> Stark und sehr stark wirksame TCS (als Teil der TCS-Behandlung, s. o.), OCS, systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel und Phototherapie. Die Anwendung von systemischen Rescue-Therapien führte zu einer Behandlungsunterbrechung.
a: Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt (Behandlungsfrequenz nicht zulassungskonform). b: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht. BID: Zweimal täglich; BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); Q2W: Einmal alle zwei Wochen; QD: Einmal täglich; QW: Einmal jede Woche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide		

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 niedrigeren (Q4W) bzw. höheren Dosierung (QW) ein, der nicht der Zulassung entspricht und daher im Folgenden nicht weiter dargestellt wird.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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**
AD-1526					
Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue	82	14,5 (1,74)	39 (47,6) / 43 (52,4)	54 (65,9) / 28 (34,1)	82 (100) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0)
Placebo + BKGRD ± Rescue	85	14,5 (1,78)	32 (37,6) / 53 (62,4)	48 (56,5) / 37 (43,5)	85 (100) / 0 (0) / 0 (0) / 0 (0)
CHRONOS					
Dupilumab 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)

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**
AD-1526							
Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue	82	12,5 (2,97) / 13	35,3 (13,84) / 32,5	7,5 (1,52) / 7,6	56,0 (21,40) / 53,5	70,6 (13,89) / 68,6	39 (47,6) / 43 (52,4)
Placebo + BKGRD ± Rescue	85	12,3 (3,44) / 13	35,5 (13,97) / 31,7	7,7 (1,62) / 8,0	56,4 (24,13) / 52,0	70,4 (13,25) / 70,4	39 (45,9) / 46 (54,1)
CHRONOS							
Dupilumab Q2W + BKGRD ± 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)

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Erkrankungen des atopischen Formenkreises		
AD-1526	N = 82	N = 85
Atopische Dermatitis	82 (100)	85 (100)
Andere Allergien	58 (70,7)	62 (72,9)
Allergische Rhinitis	59 (72,0)	57 (67,1)
Asthma	46 (56,1)	46 (54,1)
Nahrungsmittelallergie	52 (63,4)	48 (56,5)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	20 (24,4)	16 (18,8)
Nesselsucht	22 (26,8)	22 (25,9)
Chronische Rhinosinusitis	6 (7,3)	7 (8,2)
Nasale Polypen	2 (2,4)	2 (2,4)
Eosinophile Ösophagitis	1 (1,2)	0 (0,0)
CHRONOS	N = 110	N = 315
Atopische Dermatitis	108 (98,2)	310 (98,4)
Andere Allergien	68 (61,8)	201 (63,8)
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)

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Vortherapien		
AD-1526	N = 82	N = 85
Topische Vortherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)[a]	21 (25,6)	22 (25,9)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)[a]	52 (63,4)	56 (65,9)
Stark wirksame TCS (Klasse III)[a]	41 (50,0)	41 (48,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)[a]	14 (17,1)	23 (27,1)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[b]	30 (36,6)	31 (36,5)
Systemische Vortherapie		
Glukokortikosteroide[c]	21 (25,6)	21 (24,7)
Calcineurininhibitoren[d, e]	14 (17,1)	12 (14,1)
Andere Immunsuppressiva[d, f]	10 (12,2)	7 (8,2)
Selektive Immunsuppressiva[d, g]	3 (3,7)	0 (0,0)
Interleukin Inhibitoren[d]	0 (0,0)	0 (0,0)
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	2 (2,4)	8 (9,4)
Phototherapie	1 (1,2)	2 (2,4)
Balneotherapie	3 (3,7)	2 (2,4)
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)	129 (41,0)
Stark wirksame TCS (Klasse III)[a]	73 (66,4)	218 (69,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)[a]	28 (25,5)	78 (24,8)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[b]	35 (31,8)	102 (32,4)
Systemische Vortherapie		
Glukokortikosteroide[c]	42 (38,2)	118 (37,5)
Calcineurininhibitoren[d, e]	34 (30,9)	87 (27,6)
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)

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	7 (6,4)	13 (4,1)
Phototherapie	5 (4,5)	7 (2,2)
PUVA	1 (0,9)	3 (1,0)

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: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; TNF: Tumornekrosefaktor; UV: Ultraviolett

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie während der gesamten Behandlungsdauer; AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie[1]		
AD-1526	N = 82	N = 85
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	81 (98,8)	85 (100)
Antihistaminika für systemische Anwendung	66 (80,5)	65 (76,5)
Therapien für obstruktive Atemwegserkrankungen	48 (58,5)	45 (52,9)
Emollentien und Hautschutzmittel*	35 (42,7)	47 (55,3)
Topische Begleittherapie	19 (23,2)	48 (56,5)
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	3 (3,7)	9 (10,6)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	9 (11,0)	33 (38,8)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	10 (12,2)	18 (21,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	1 (1,2)	13 (15,3)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[a]	10 (12,2)	16 (18,8)

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung	17 (20,7)	22 (25,9)
Analgetika	16 (19,5)	14 (16,5)
Antiinflammatorische and antirheumatische Mittel	19 (23,2)	18 (21,2)
Nasalpräparate	15 (18,3)	12 (14,1)
Systemische Glukokortikosteroide	4 (4,9)	7 (8,2)
Nicht steroidale Immunsupressiva[b]	0 (0,0)	3 (3,5)
CHRONOS	N = 110	N = 315
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	110 (100)	315 (100)
Antihistaminika für systemische Anwendung	56 (50,9)	186 (59,0)
Therapien für obstruktive Atemwegserkrankungen	36 (32,7)	103 (32,7)
Emollentien und Hautschutzmittel*	69 (62,7)	190 (60,3)
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)	229 (72,7)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	7 (6,4)	69 (21,9)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[a]	13 (11,8)	34 (10,8)
Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung	37 (33,6)	106 (33,7)
Analgetika	35 (31,8)	86 (27,3)
Antiinflammatorische and antirheumatische Mittel	25 (22,7)	78 (24,8)
Nasalpräparate	11 (10,0)	31 (9,8)
Systemische Glukokortikosteroide	16 (14,5)	53 (16,8)
Nicht steroidale Immunsupressiva[b]	3 (2,7)	28 (8,9)

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
1: Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. Aufgrund dessen können sich Begleit- und Rescue-Therapien zum Teil überlappen. *zusätzlich zur Basistherapie (enthalten zusätzliche Wirkstoffe wie Weichparaffin, Zink, Carbamid, Salicylsäure) a: Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören, enthalten u. a. Topische Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus) b: Nicht steroidale Immunspressiva enthalten u. a. Ciclosporin BKGRD: Hintergrundtherapie (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 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer, AD-1526, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Rescue-Therapien[1]		
AD-1526	N = 82	N = 85
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	17 (20,7)	50 (58,8)
Topische Rescue-Therapie		
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	6 (7,3)	32 (37,6)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	8 (9,8)	16 (18,8)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	1 (1,2)	12 (14,1)
Systemische Rescue-Therapie		
Glukokortikosteroide	2 (2,4)	5 (5,9)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	2 (2,4)
Selektive Immunsuppressiva	0 (0,0)	1 (1,2)
Patienten mit mindestens einer Rescue-Prozedur	0 (0,0)	0 (0,0)
UV-Lichttherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Phototherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
CHRONOS	N = 110	N = 315
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	19 (17,3)	167 (53,0)
Topische Rescue-Therapie		
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	2 (1,8)	1 (0,3)

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Stark wirksame TCS (Klasse III)	13 (11,8)	128 (40,6)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	7 (6,4)	64 (20,3)
Systemische Rescue-Therapie		
Glukokortikosteroide	9 (8,2)	32 (10,2)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	14 (4,4)
Selektive Immunsuppressiva	1 (0,9)	7 (2,2)
Patienten mit mindestens einer Rescue-Prozedur	2 (1,8)	3 (1,0)
UV-Lichttherapie	1 (0,9)	3 (1,0)
Phototherapie	1 (0,9)	0 (0,0)

1: Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett

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.

4.3.1.2.1.1 Beschreibung der Studien

AD-1526

Die Studie AD-1526 ist eine randomisierte, doppelt-verblindete placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.

Studienpopulation

In die Studie wurden Patienten von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen.

Grundsätzlich erfolgte die Selektion und Randomisierung der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. 82 Patienten waren im bewertungsrelevanten Dupilumab-Arm (Q2W) und 85 Patienten im bewertungsrelevanten Kontrollarm. Das durchschnittliche Alter der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulationen betrug 14,5 Jahre. Die Patienten waren vorwiegend männlich (52,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 62,4 % in der Kontrollgruppe) und kaukasischer Abstammung (65,9 % in der Dupilumab-Gruppe und 56,5 % in der Kontrollgruppe). Die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere war innerhalb der Behandlungsgruppen ausgewogen.

Studiendauer

Die Studie bestand aus einer fünfwöchigen Screening-Phase, einer 16-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Follow-up-Phase. Nach Abschluss der 16-wöchigen Behandlungsphase, konnten geeignete Patienten anstatt an der Follow-up-Phase an einer offenen Verlängerungsstudie (R668-AD-1434) teilnehmen.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle zwei Wochen (Q2W) eine Behandlung mit 300 mg (bei Patienten ≥ 60 kg) bzw. 200 mg (bei Patienten < 60 kg) Dupilumab subkutan. Als Anfangsdosis wurden einmalig 600 mg bzw. 400 mg Dupilumab subkutan verabreicht. Die Patienten wurden von Woche 0 bis Woche 16 behandelt. Beginnend zu Tag -7 vor der Randomisierung mussten in allen Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien als Hintergrundtherapie verwendet werden. Der jeweilige Prüfarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen der Begleit- und Rescue-Therapie vornehmen. Jegliche Anpassungen wurden dokumentiert.

Kontrollgruppe

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 16 alle zwei Wochen eine Behandlung mit Placebo subkutan. Beginnend zu Tag -7 vor der Randomisierung mussten in allen Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien als Hintergrundtherapie verwendet werden. Der jeweilige Prüfarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen der Begleit- und Rescue-Therapie vornehmen. Jegliche Anpassungen wurden dokumentiert.

Endpunkte

Der co-primäre Endpunkt der Studie war die 75%ige Verbesserung des EASI-Scores gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16. Darüber hinaus wurden die Verbesserung des Juckreizes, SCORAD, POEM und der Schlaflosigkeit analysiert. Die Lebensqualität wurde mithilfe des CDLQI abgebildet. Die Sicherheit wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

CHRONOS

Die CHRONOS Studie ist eine randomisierte, doppelt-verblindete placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab, verabreicht mit begleitenden TCS, bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.

Studienpopulation

In die Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen.

Grundsätzlich erfolgte die Selektion und Randomisierung der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. 106 Patienten waren im bewertungsrelevanten Dupilumab-Arm (Q2W) und 315 Patienten im bewertungsrelevanten Kontrollarm. Das durchschnittliche Alter der relevanten Patientenpopulationen betrug 39,6 in der Dupilumab-Gruppe und 36,6 Jahre in der Kontrollgruppe. Die Patienten waren vorwiegend männlich (58,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 61,3 % in der Kontrollgruppe) und kaukasischer Abstammung (69,8 % in der Dupilumab-Gruppe und 66,0 % in der Kontrollgruppe). Die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere war innerhalb der Behandlungsgruppen ausgewogen.

Studiendauer

Die Studie bestand aus einer fünfwöchigen Screening-Phase, einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Follow-up-Phase. Nach Abschluss der Studie, konnten geeignete Patienten an einer offenen Verlängerungsstudie (R668-AD-1225) teilnehmen. Für Patienten mit einem symptomatischen Schub war es ab Woche 56 möglich an der Verlängerungsstudie teilzunehmen.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle zwei Wochen (Q2W) eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab subkutan. Als Anfangsdosis wurden einmalig 600 mg Dupilumab subkutan verabreicht. Um die Verblindung zur QW Dosierung aufrecht zu erhalten, wurde in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht. Beginnend zu Tag -7 vor der Randomisierung mussten in allen Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien als Hintergrundtherapie verwendet werden. Des Weiteren begannen alle Patienten zu Tag 1 (Baseline) eine TCS-Behandlung in standardisierter Form. Der jeweilige Prüfarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen der Begleit- und Rescue-Therapie vornehmen. Jegliche Anpassungen wurden dokumentiert.

Kontrollgruppe

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 52 einmal wöchentlich eine Behandlung mit Placebo subkutan. Beginnend zu Tag -7 vor der Randomisierung mussten in allen Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien als Hintergrundtherapie verwendet werden. Des Weiteren begannen alle Patienten zu Tag 1 (Baseline) eine TCS-Behandlung in standardisierter Form. Der jeweilige Prüfarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen der Begleit- und Rescue-Therapie vornehmen. Jegliche Anpassungen wurden dokumentiert.

Endpunkte

Der co-primäre Endpunkt der Studie war die 75%ige Verbesserung des EASI-Scores gegenüber dem Baseline-Wert. Darüber hinaus wurden die Verbesserung des Juckreizes, SCORAD, POEM, EQ-5D VAS, Symptomatische Schübe und der Schlaflosigkeit analysiert. Die Lebensqualität wurde mithilfe des DLQI abgebildet. Die Sicherheit wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Vergleichbarkeit der Studien AD-1526 und CHRONOS

Für die in Abschnitt 4.2.5.2.1.2 beschriebene Heranziehung der Studienergebnisse der Erwachsenen für die frühe Nutzenbewertung von Dupilumab bei Jugendlichen ist es erforderlich, dass die Studien AD-1526 und CHRONOS hinsichtlich des Studiendesigns vergleichbar sind.

Die eingeschlossenen jugendlichen und erwachsenen Patienten in der AD-1526 und CHRONOS sind in Bezug auf ihre demographischen Merkmale, wie Geschlecht und Ethnizität vergleichbar (siehe Tabelle 4-17). Ebenso sind die Studienpopulationen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung vergleichbar (siehe Tabelle 4-17). Der EASI-Score ist zur Baseline-Visite bei den Jugendlichen im Durchschnitt zwar etwas höher (35,3) als bei den Erwachsenen (33,1) aber dennoch als vergleichbar anzusehen. Ähnlich verhält es sich beim Juckreiz – Peak Pruritus NRS (7,6 bei Jugendlichen vs. 7,35 bei Erwachsenen).

Zusätzlich zur Auswertung der CHRONOS zu Woche 52 war im Studienprotokoll die Auswertung zu Woche 16 a priori geplant. Auch die Operationalisierungen der Endpunkte sind in beiden Studien identisch (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Daher können die Endpunktergebnisse der AD-1526 und CHRONOS zu Woche 16 miteinander verglichen werden.

Die Intervention wurde in beiden Studien zulassungskonform als Q2W Dosierung verabreicht und ist daher in den Studien AD-1526 und CHRONOS vergleichbar. Auf die Vergleichbarkeit der Kontrollgruppe wird in folgendem Abschnitt 4.3.1.2.1.2 eingegangen.

4.3.1.2.1.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Zuge des Beratungsgesprächs am 31. Januar 2019 hat der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, als zVT für jugendliche Patienten bestimmt [14]. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis IV
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin.

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

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis mit unzureichend kontrollierter Erkrankung trotz täglicher Anwendung von Basistherapien, wie Emollentien, war in der Studie AD-1526 eine Rescue-Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden jeglicher Wirkstärke ohne Absetzen der Studienmedikation möglich. Topische Calcineurininhibitoren, wie z. B. Tacrolimus waren ebenfalls als Rescue-Behandlung von "Problemregionen" erlaubt. Die Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden (OCS) oder nicht steroidalen Immunsupressiva, wie z. B. Ciclosporin, führte zwar zum Absetzen der Studienmedikation, aber die Studienteilnehmer wurden aufgefordert weiterhin an der Studie teilzunehmen und ihre Daten wurden weiterhin erfasst. Die Begleit- und Rescue-Therapien (siehe Tabelle 4-19 und Tabelle 4-21) wurden in der Studie leitliniengerecht angewendet und entsprechen dem Versorgungsalltag der Patientenpopulation.

Das Studienprotokoll der AD-1526 gewährte jedem einzelnen Patienten die individuell am besten geeignete Therapieanpassung. Hierbei wurden individuelle Kriterien wie Therapieansprechen, Verträglichkeit oder Vorbehandlungen berücksichtigt. Zur Initiierung einer Rescue-Medikation war es den Patienten möglich, auch außerhalb der planmäßigen Visiten das jeweilige Studienzentrum aufzusuchen, so dass eine notwendige Therapie-Eskalation jederzeit möglich war. Eine Rescue-Therapie wurde dann eingeleitet, wenn diese nach Ansicht des Prüfarztes zur Kontrolle einer nicht tolerierbaren Symptomatik notwendig war. Bei guter Kontrolle der Erkrankung und einem läsionsfreien oder beinahe läsionsfreien Hautbild konnte die Rescue-Therapien nach Maßgabe des Prüfarztes wieder abgesetzt werden. Im Falle eines Wiederauftretens von Hautläsionen wurde die Therapie mit TCS/TCI reinitiiert.

Zusammengefasst entsprechen die in der Kontrollgruppe der Studie AD-1526 durchgeführten Behandlungen einem patientenindividuell umgesetzten Therapieregime gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung.

Vergleichbarkeit der zVT in den Studien AD-1526 und CHRONOS

In den Beratungsgesprächen für jugendliche und erwachsene Patienten mit atopischer Dermatitis hat der G-BA jeweils ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer

Therapie, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, als zVT bestimmt [14, 15].

Topische Therapien waren in der Studie CHRONOS als Begleittherapie und in der AD-1526 als Rescue-Therapie erlaubt. In beiden Studien konnten diese bei Änderung der Symptomatik patientenindividuell angepasst werden.

In beiden Studien war die Behandlung mit OCS oder systemischen nicht steroidalen Immunsupressiva mit einem Absetzen der Studienmedikation verbunden. Aufgrund der längeren Studiendauer von insgesamt 52 Wochen, konnte die Studienmedikation in der CHRONOS jedoch nach Beenden der systemischen Rescue-Behandlung erneut initiiert werden.

Unterschieden zwischen den Studien AD-1526 und CHRONOS in der Zugehörigkeit der einzelnen Arzneimittel zur Begleit- oder zur Rescue-Therapie wurde durch die Verwendung der für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungsstrategie Rechnung getragen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.1). Diese berücksichtigt alle tatsächlich beobachteten Werte für jeden Patienten, unabhängig von der Durchführung einer Begleit- bzw. Rescue-Therapie oder dem Abbruch der Studienmedikation.

Zusammenfassend ist die Umsetzung des patientenindividuell optimierten Therapieregimes bei Jugendlichen und Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis in den Studien AD-1526 und CHRONOS vergleichbar.

In den Kontrollgruppen beider Studien standen die gleichen Wirkstoffklassen zur Verfügung und diese konnten leitliniengerecht, fachinformationsgerecht und patientenindividuell angewendet werden.

Aufgrund der vergleichbaren Bestandteile der zVT in den Studien AD-1526 und CHRONOS gibt es weder eine medizinische Rationale noch sonstige Anhaltspunkte für eine maßgeblich unterschiedliche Entwicklung der Wirksamkeit in den Kontrollarmen.

Zusammenfassend ist die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebene und in 4.3.1.3 dargestellte Auswertung somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Jugendlichen mit atopischer Dermatitits geeignet.

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das dargestellte Patientenkollektiv in der Studie AD-1526 entspricht der für Deutschland gültigen Zulassung von Dupilumab. Dupilumab wird in dem für die Bewertung jeweils herangezogenen Studienarm gemäß den Fachinformationen verabreicht.

Die Studie AD-1526 wurde in Zentren in Amerika und Kanada durchgeführt. Insgesamt war die Mehrzahl der Patienten kaukasisch (65,9 % in der Dupilumab-Gruppe und 56,5 % in der Kontrollgruppe), so dass eine gute Übertragbarkeit auf die deutsche Bevölkerung angenommen werden kann. Die Patientencharakteristika der Studienteilnehmer sprechen hinsichtlich demographischer Parameter ebenfalls für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Art und Anzahl der Vortherapien und der Rescue-Therapien, welche die Patienten in der Studie erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab und entsprechen einer leitliniengerechten Anwendung [2]. Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AD-1526 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der zur Fortschreibung herangezogenen CHRONOS wurde bereits in der Nutzenbewertung der Erwachsenen mit AD bestätigt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AD-1526	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AD-1526

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Gewicht zu Baseline. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig (mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1) 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 alle 2 Wochen 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 AD-1526 (R668-AD-1526) als niedrig eingestuft.

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 IVRS bzw. 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 CHRONOS (R668-AD-1224) als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität: EASI	Morbidität: Juckreiz	Morbidität: SCORAD
AD-1526	ja	ja	ja	ja
CHRONOS	ja	ja	ja	ja
EASI: Eczema Area and Severity Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis				

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Fortsetzung

Studie	Morbidität: POEM	Morbidität: Schlafstörungen	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität: (C)DLQI	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse
AD-1526	ja	ja	ja	ja
CHRONOS	ja	ja	ja	ja
(C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie;				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

– 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.

4.3.1.3.1.1 **Mortalität – RCT**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
AD-1526	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen).
CHRONOS	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde 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 4-26: 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
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AD-1526

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.

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.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Mortalität für die beiden Studien AD-1526 und CHRONOS 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.

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1526					
16 Wochen	82	0 (0,0)	85	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-2,31; 2,31], 1,000
CHRONOS					
16 Wochen	106	0 (0,0)	315	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-1,36; 1,36], 1,000
24 Wochen	106	0 (0,0)	315	0 (0,0)	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-1,36; 1,36], 1,000

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

CHRONOS

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme trat ein Todesfall auf. In der Behandlungs-Gruppe 2, in dem die Dupilumab-Gabe wegen der höheren Dosierung (einmal jede Woche, QW) nicht der Zulassung entspricht, verstarb ein Patient aufgrund eines Verkehrsunfalls (nicht 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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.2 **Morbidität: EASI – RCT**

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des EASI

Studie	**Operationalisierung**
AD-1526	Der EASI ist ein Index zur Ermittlung der Krankheitsschwere, mit dem flächenhaftes Ausmaß (< 10 %, 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, Exkoriation 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. • 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
CHRONOS	Analog zur Studie AD-1526 • 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 24 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 24 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 4-29: 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
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EASI: Eczema Area and Severity Index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1526 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums in beiden Studien verblindet. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal alle zwei Wochen (AD-1526) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des EASI erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt EASI 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

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied[b]
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]
AD-1526					
16 Wochen	82	37 (45,1)	85	13 (15,3)	4,66 [2,22; 9,78], < 0,0001 2,89 [1,66; 5,01], 0,0002 29,83 [16,62; 43,04], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	106	79 (74,5)	315	109 (34,6)	5,73 [3,47; 9,46], < 0,0001 2,10 [1,75; 2,53], < 0,0001 39,93 [30,11; 49,74], < 0,0001
24 Wochen	106	79 (74,5)	315	131 (41,6)	4,22 [2,57; 6,93], < 0,0001 1,79 [1,51; 2,12], < 0,0001 32,94 [23,02; 42,86], < 0,0001

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 45,1 % der jugendlichen Patienten den EASI 75, in der Kontrollgruppe 15,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 74,5 % der erwachsenen Patienten den EASI 75, in der Kontrollgruppe 34,6 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 74,5 %

der Patienten im Dupilumab-Arm und 41,6 % der Patienten im Kontrollarm den EASI 75. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 2). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

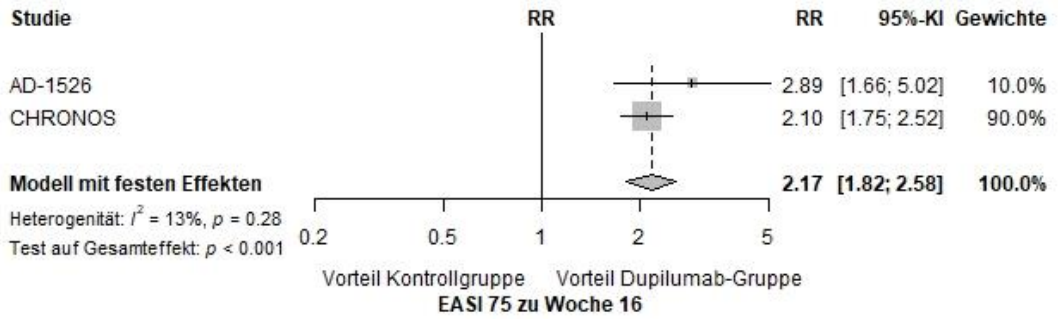

Abbildung 2: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 keine Änderung der Responserate, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 20,2 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 37 Responder in der Dupilumab-Gruppe und 16 Responder in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-31).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Wirksamkeit					
AD-1526					
24 Wochen	82	37 (45,1)	85	16 (18,8)	3,55 [1,77; 7,11], 0,0004 2,40 [1,45; 3,96], 0,0006 26,30 [12,69; 39,90], 0,0002

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der Responder von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Vierfeldertafel für Woche 24 resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.2.2 EASI 90

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied[b]
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]
AD-1526					
16 Wochen	82	19 (23,2)	85	3 (3,5)	8,52 [2,39; 30,41], 0,0010 6,44 [1,99; 20,84], 0,0019 19,64 [9,70; 29,58], 0,0002
CHRONOS					
16 Wochen	106	45 (42,5)	315	47 (14,9)	4,37 [2,65; 7,23], < 0,0001 2,82 [2,01; 3,96], < 0,0001 27,53 [17,33; 37,73], < 0,0001
24 Wochen	106	48 (45,3)	315	66 (21,0)	3,24 [2,01; 5,22], < 0,0001 2,13 [1,58; 2,86], < 0,0001 24,33 [13,84; 34,82], < 0,0001

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 23,2 % der jugendlichen Patienten den EASI 90, in der Kontrollgruppe 3,5 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 42,5 % der erwachsenen Patienten den EASI 90, in der Kontrollgruppe 14,9 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 45,3 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 21,0 % der Patienten im Kontrollarm den EASI 90. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 3). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

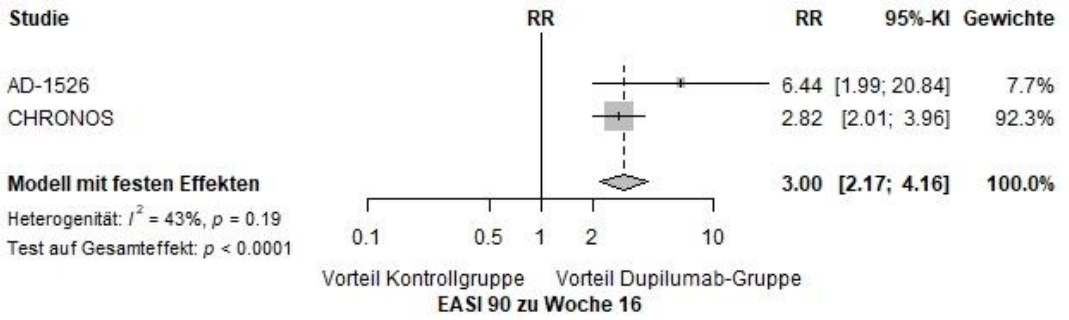

Abbildung 3: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine 6,7%ige relative Änderung der Responserate, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 40,4 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 20 Responder in der Dupilumab-Gruppe und 4 Responder in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-33).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Wirksamkeit					
AD-1526					
24 Wochen	82	20 (24,4)	85	4 (4,7)	6,53 [2,12; 20,09], 0,0011 5,18 [1,85; 14,51], 0,0017 19,68 [9,36; 30,01], 0,0002

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der Responder von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Vierfeldertafel für Woche 24 resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.3 **Morbidität: Juckreiz – Peak Pruritus NRS – RCT**

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 Juckreizes – Peak Pruritus NRS

Studie	**Operationalisierung**
AD-1526	Die Peak Pruritus NRS ist eine Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). 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. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte 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
CHRONOS	Analog zur Studie AD-1526 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte 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 Punkte zu Woche 24 (wöchentliche Beurteilung durch den Patienten) • Änderung der Peak Pruritus NRS nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der Peak Pruritus NRS nach Woche 24 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 4-35: 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
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	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.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1526 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums in beiden Studien verblindet. Um die Verblindung über alle drei Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal alle zwei Wochen (AD-1526) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des Juckreizes – Peak Pruritus NRS erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 und zu Woche 24 sind hoch (AD-1526: 98,7 % in der Dupilumab-Gruppe und 92,7 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16; CHRONOS: 99,0 % in der Dupilumab-Gruppe und 99,0 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16 bzw. 91,8 % in der Dupilumab-Gruppe und 83,6 % in der Kontrollgruppe zu Woche 24 [siehe Anhang 4-G]). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Juckreiz – Peak Pruritus NRS 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.

4.3.1.3.1.3.1 Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-36: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes – Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue** **N**	**n (%)[a]**	**Placebo + BKGRD ± Rescue** **N**	**n (%)[a]**	**Behandlungsunterschied[b]** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
AD-1526					
16 Wochen	82	37 (45,1)	84	14 (16,7)	4,18 [2,03; 8,61], 0,0001 2,76 [1,62; 4,70], 0,0002 28,46 [15,06; 41,85], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	102	65 (63,7)	299	91 (30,4)	4,12 [2,55; 6,67], < 0,0001 2,06 [1,65; 2,57], < 0,0001 33,29 [22,60; 43,98], < 0,0001
24 Wochen	102	66 (64,7)	299	100 (33,4)	3,69 [2,29; 5,95], < 0,0001 1,91 [1,54; 2,36], < 0,0001 31,26 [20,56; 41,97], < 0,0001

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 45,1 % der jugendlichen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes, in der Kontrollgruppe 16,7 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 63,7 % der erwachsenen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes, in der Kontrollgruppe 30,4 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein

statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 64,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 33,4 % der Patienten im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes – Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

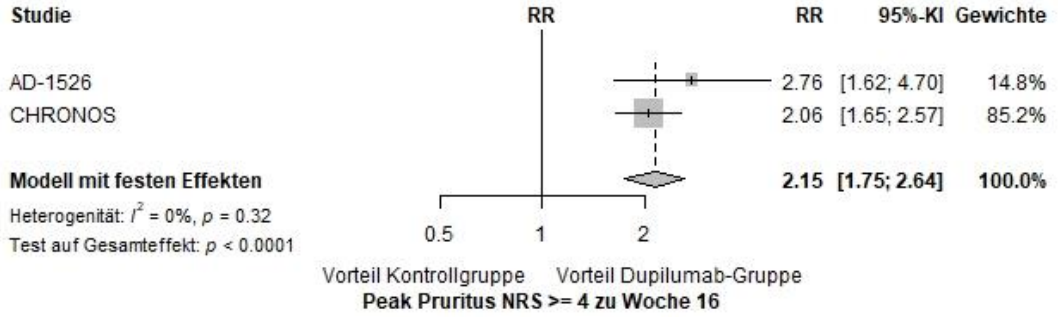

Abbildung 4: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes – Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine 1,5%ige relative Änderung der Responserate, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 9,9 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 38 Responder in der Dupilumab-Gruppe und 15 Responder in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-37).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Wirksamkeit					
AD-1526					
24 Wochen	82	38 (46,3)	84	15 (17,9)	3,97 [1,96; 8,06], 0,0001 2,60 [1,55; 4,34], 0,0003 28,48 [14,94; 42,03], < 0,0001

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der Responder von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Vierfeldertafel für Woche 24 resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 24 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.3.2 Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
16 Wochen	82	7,52 (1,52)	78	3,87 (2,20)	- 3,72 (0,25)	85	7,73 (1,62)	76	6,03 (2,28)	- 1,65 (0,24)	- 2,07 [- 2,75; - 1,39], < 0,0001	- 0,942 [- 1,25; - 0,64]
CHRONOS												
16 Wochen	106	7,41 (1,66)	99	2,95 (2,06)	- 4,23 (0,21)	315	7,34 (1,84)	293	4,64 (2,31)	- 2,55 (0,12)	- 1,68 [- 2,14; - 1,22], < 0,0001	- 0,814 [- 1,04; - 0,59]
24 Wochen			90	2,68 (2,06)	- 4,40 (0,22)			240	4,64 (2,58)	- 2,55 (0,13)	- 1,85 [- 2,35; - 1,35], < 0,0001	- 0,838 [- 1,06; - 0,61]

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use) aus einem ANCOVA-Modell mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die jugendlichen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 3,72 in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 1,65. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 4,23, in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 2,55. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen die Patienten im Dupilumab-Arm im Mittel eine Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) von - 4,40 und von - 2,55 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 5). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

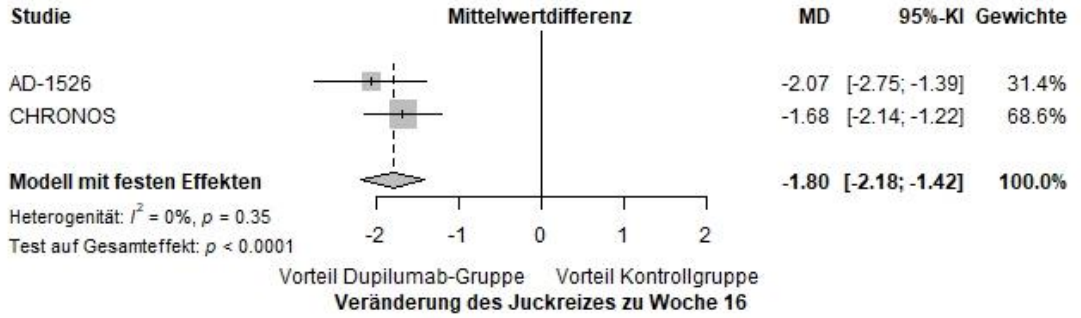

Abbildung 5: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Juckreiz - Veränderung der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine relative Veränderung der Mittelwertentwicklung von 4,0 %, wohingegen in der Kontrollgruppe keine Änderung zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 eine Mittelwertentwicklung von - 3,87 in der Dupilumab-Gruppe und von - 1,65 in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-39).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
24 Wochen	82	7,52 (1,52)	71	3,52 (2,20)	- 3,87 (0,26)	85	7,73 (1,62)	62	6,03 (2,55)	- 1,65 (0,26)	- 2,22 [- 2,95; - 1,49], < 0,0001	- 1,03 [- 1,40; - 0,67]

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung der MW von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wurde jeweils auf die MW in beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, so dass neue MW für Woche 24 entstanden. Diese MW bildeten die Grundlage für die Berechnung der MWD zu Woche 24.
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.4 **Morbidität: SCORAD – RCT**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des SCORAD

Studie	Operationalisierung
AD-1526	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, Exkoriation, 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. • 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
CHRONOS	Analog zur Studie AD-1526 • 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 24 • 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 24 • 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 24

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 4-41: 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
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1526 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums in beiden Studien verblindet. Um die Verblindung über alle drei Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal alle zwei Wochen (AD-1526) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des SCORAD erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt SCORAD 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

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied[b]
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]
AD-1526					
16 Wochen	82	42 (51,2)	85	14 (16,5)	5,38 [2,61; 11,08], < 0,0001 3,02 [1,79; 5,10], < 0,0001 34,75 [21,36; 48,14], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	105	83 (79,0)	313	115 (36,7)	6,63 [3,92; 11,23], < 0,0001 2,14 [1,79; 2,55], < 0,0001 42,31 [32,87; 51,75], < 0,0001
24 Wochen	105	82 (78,1)	313	132 (42,2)	4,96 [2,96; 8,32], < 0,0001 1,84 [1,56; 2,17], < 0,0001 35,92 [26,30; 45,54], < 0,0001

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 51,2 % der jugendlichen Patienten den SCORAD 50, in der Kontrollgruppe 16,5 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 79,0 % der erwachsenen Patienten den SCORAD 50, in der Kontrollgruppe 36,7 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier

erreichen 78,1 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 42,2 % der Patienten im Kontrollarm den SCORAD 50. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 6). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

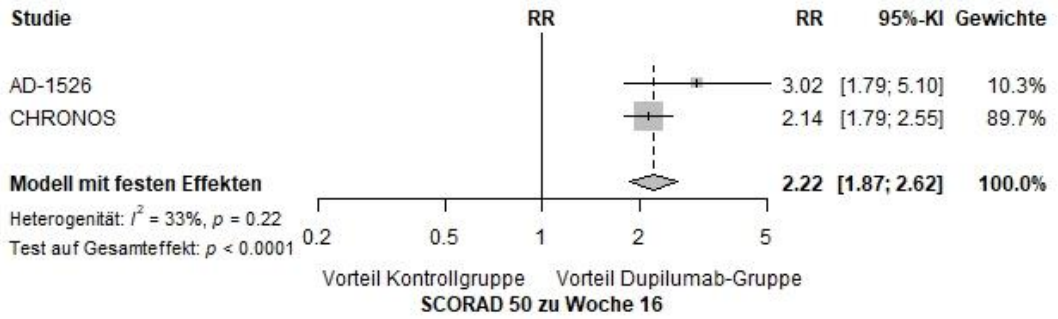

Abbildung 6: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 50 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine -1,2%ige relative Änderung der Responserate, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 14,8 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 41 Responder in der Dupilumab-Gruppe und 16 Responder in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-43).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Wirksamkeit					
AD-1526					
24 Wochen	82	41 (50,0)	85	16 (18,8)	4,31 [2,15; 8,64], < 0,0001 2,66 [1,62; 4,34], < 0,0001 31,18 [17,53; 44,82], < 0,0001

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der Responder von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Vierfeldertafel für Woche 24 resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.4.2 SCORAD 75

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied[b]
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]
AD-1526					
16 Wochen	82	13 (15,9)	85	4 (4,7)	3,83 [1,19; 12,32], 0,0245 3,41 [1,16; 9,99], 0,0255 11,15 [2,05; 20,25], 0,0189
CHRONOS					
16 Wochen	105	29 (27,6)	313	35 (11,2)	3,06 [1,75; 5,34], < 0,0001 2,44 [1,58; 3,78], < 0,0001 16,44 [7,20; 25,67], < 0,0001
24 Wochen	105	38 (36,2)	313	47 (15,0)	3,25 [1,96; 5,41], < 0,0001 2,37 [1,65; 3,41], < 0,0001 21,17 [11,17; 31,18], < 0,0001

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 15,9 % der jugendlichen Patienten den SCORAD 75, in der Kontrollgruppe 4,7 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 27,6 % der erwachsenen Patienten den SCORAD 75, in der Kontrollgruppe 11,2 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 36,2 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 15,0 % der Patienten im Kontrollarm den SCORAD 75. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 7). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

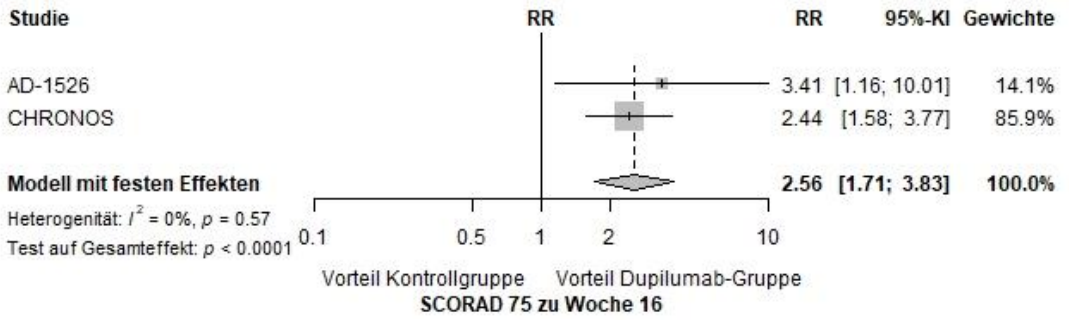

Abbildung 7: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine 31,0%ige relative Änderung der Responserate, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 34,3 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 17 Responder in der Dupilumab-Gruppe und 5 Responder in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-45).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Wirksamkeit					
AD-1526					
24 Wochen	82	17 (20,7)	85	5 (5,9)	4,18 [1,47; 11,95], 0,0075 3,52 [1,36; 9,11], 0,0093 14,85 [4,75; 24,95], 0,0040

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der Responder von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Vierfeldertafel für Woche 24 resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.4.3 SCORAD 90

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied[b]
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]
AD-1526					
16 Wochen	82	2 (2,4)	85	1 (1,2)	2,10 [0,19; 23,64], 0,5476 2,07 [0,19; 22,43], 0,5483 1,26 [-2,79; 5,31], 0,5451
CHRONOS					
16 Wochen	105	11 (10,5)	313	4 (1,3)	9,23 [2,85; 29,82], 0,0002 8,10 [2,65; 24,78], 0,0002 9,20 [3,21; 15,19], < 0,0001
24 Wochen	105	11 (10,5)	313	12 (3,8)	2,99 [1,27; 7,07], 0,0124 2,73 [1,25; 5,96], 0,0115 6,64 [0,41; 12,87], 0,0083

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 2,4 % der jugendlichen Patienten den SCORAD 90, in der Kontrollgruppe 1,2 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Aufgrund dessen wird auf eine Fortschreibung der Daten verzichtet.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 10,5 % der erwachsenen Patienten den SCORAD 90, in der Kontrollgruppe 1,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 10,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 3,8 % der Patienten im Kontrollarm den

SCORAD 90. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.5 **Morbidität: POEM – RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des POEM

Studie	Operationalisierung
AD-1526	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. • Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des POEM ≥ 6 Punkte zu Woche 16 • Änderung des POEM nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn
CHRONOS	Analog zur Studie AD-1526 • Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des POEM ≥ 6 Punkte zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des POEM ≥ 6 Punkte zu Woche 24 • Änderung des POEM nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des POEM nach Woche 24 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 4-48: 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
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	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.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1526 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums in beiden Studien verblindet. Um die Verblindung über alle drei Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal alle zwei Wochen (AD-1526) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des POEM erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 und zu Woche 24 sind hoch (AD-1526: 100 % in der Dupilumab-Gruppe und 100 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16; CHRONOS: 99,0 % in der Dupilumab-Gruppe und 98,6 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16 bzw. 100 % in der Dupilumab-Gruppe und 99,3 % in der Kontrollgruppe zu Woche 24 [siehe Anhang 4-G]). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt POEM 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 klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
AD-1526					
16 Wochen	82	62 (75,6)	83	30 (36,1)	5,89 [2,95; 11,76], < 0,0001 2,08 [1,53; 2,83], < 0,0001 39,47 [25,57; 53,37], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	105	90 (85,7)	309	154 (49,8)	6,13 [3,39; 11,10], < 0,0001 1,70 [1,49; 1,95], < 0,0001 35,88 [27,17; 44,59], < 0,0001
24 Wochen	105	90 (85,7)	309	167 (54,0)	5,20 [2,87; 9,44], < 0,0001 1,56 [1,37; 1,77], < 0,0001 31,67 [22,97; 40,37], < 0,0001

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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;

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 75,6 % der jugendlichen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte, in der Kontrollgruppe 36,1 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 85,7 % der erwachsenen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte, in der Kontrollgruppe 49,8 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 85,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 54,0 % der Patienten im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 8). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

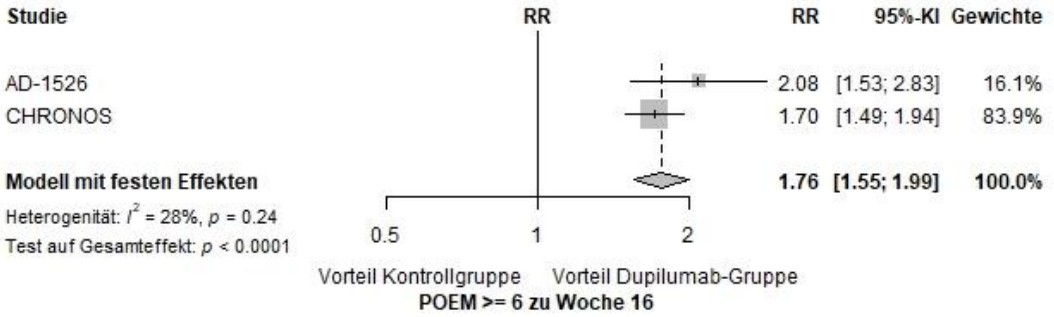

Abbildung 8: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 keine Änderung der Responserate, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 8,4 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24

fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 62 Responder in der Dupilumab-Gruppe und 33 Responder in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-50).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Wirksamkeit					
AD-1526					
24 Wochen	82	62 (75,6)	83	33 (39,8)	4,70 [2,41; 9,17], < 0,0001 1,90 [1,42; 2,55], < 0,0001 35,85 [21,81; 49,90], < 0,0001

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der Responder von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Vierfeldertafel für Woche 24 resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.5.2 Veränderung des POEM

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE) [a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
16 Wochen	82	20,96 (5,02)	79	10,80 (6,86)	-10,14 (0,77)	85	21,09 (5,38)	82	16,21 (8,32)	-4,86 (0,75)	-5,28 [-7,39; -3,17], < 0,0001	-0,769 [-1,08; -0,46]
CHRONOS												
16 Wochen	106	20,27 (5,69)	99	6,89 (6,08)	-12,87 (0,61)	315	20,02 (5,98)	291	13,63 (7,41)	-6,17 (0,36)	-6,70 [-8,06; -5,33], < 0,0001	-1,096 [-1,32; -0,87]
24 Wochen			98	6,30 (6,05)	-13,46 (0,64)			284	12,95 (7,93)	-6,84 (0,38)	-6,62 [-8,05; -5,19], < 0,0001	-1,036 [-1,26; -0,81]

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use) aus einem ANCOVA-Modell mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die jugendlichen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 10,14, in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 4,86. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 12,87, in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 6,17. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen die Patienten im Dupilumab-Arm im Mittel eine Veränderung des POEM von - 13,46 und von - 6,84 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 9). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

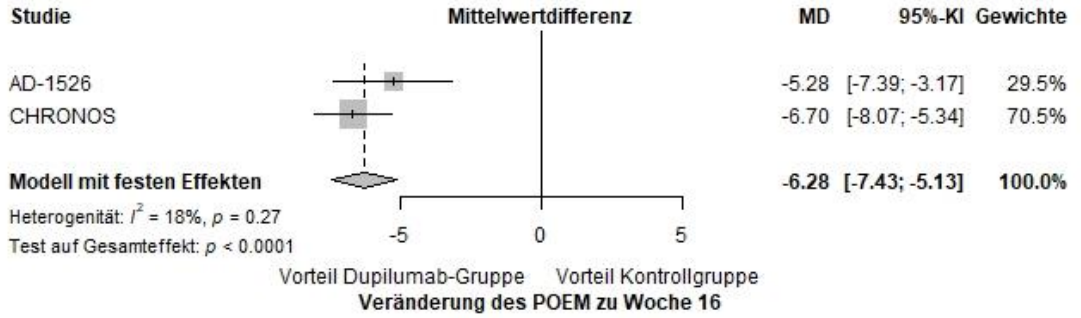

Abbildung 9: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine relative Veränderung der Mittelwertentwicklung von 4,6 %, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Änderung von 10,86 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 eine Mittelwertentwicklung von - 10,60 in der Dupilumab-Gruppe und von - 5,39 in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-52).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des POEM aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
24 Wochen	82	20,96 (5,02)	78	9,88 (6,83)	-10,60 (0,81)	85	21,09 (5,38)	80	15,4 (8,90)	-5,39 (0,79)	-5,21 [-7,43; -2,99], < 0,0001	-0,73 [-1,05; -0,41]

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung der MW von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wurde jeweils auf die MW in beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, so dass neue MW für Woche 24 entstanden. Diese MW bildeten die Grundlage für die Berechnung der MWD zu Woche 24.
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.6 **Morbidität: Schlafstörungen – RCT**

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 der Schlafstörungen

Studie	Operationalisierung
AD-1526	VAS Schlafstörungen des SCORAD (Skala von 0 [keine Schlaflosigkeit] bis 10 [schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit], Durchschnitt für die letzten drei Nächte) • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn
CHRONOS	Analog zur Studie AD-1526 • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn
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 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
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1526 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums in beiden Studien verblindet. Um die Verblindung über alle drei Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal alle zwei Wochen (AD-1526) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse der Schlafstörungen erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Schlafstörungen 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 Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
16 Wochen	82	5,42 (3,35)	79	2,04 (2,58)	-3,57 (0,30)	85	5,62 (3,09)	82	3,56 (3,17)	-2,04 (0,30)	-1,52 [-2,35; -0,70], 0,0003	-0,566 [-0,87; -0,26]
CHRONOS												
16 Wochen	106	5,60 (3,15)	99	1,18 (1,90)	-3,80 (0,21)	315	4,91 (3,26)	290	2,34 (2,78)	-2,50 (0,12)	-1,31 [-1,77; -0,84], < 0,0001	-0,632 [-0,86; -0,41]
24 Wochen			97	1,16 (2,14)	-3,79 (0,20)			282	2,09 (3,27)	-2,79 (0,12)	-1,00 [-1,45; -0,55], < 0,0001	-0,503 [-0,73; -0,28]

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use) aus einem ANCOVA-Modell mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die jugendlichen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 3,57, in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 2,04 Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 3,80, in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 2,50 Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen die Patienten im Dupilumab-Arm im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von - 3,79 und von - 2,79 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 10). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

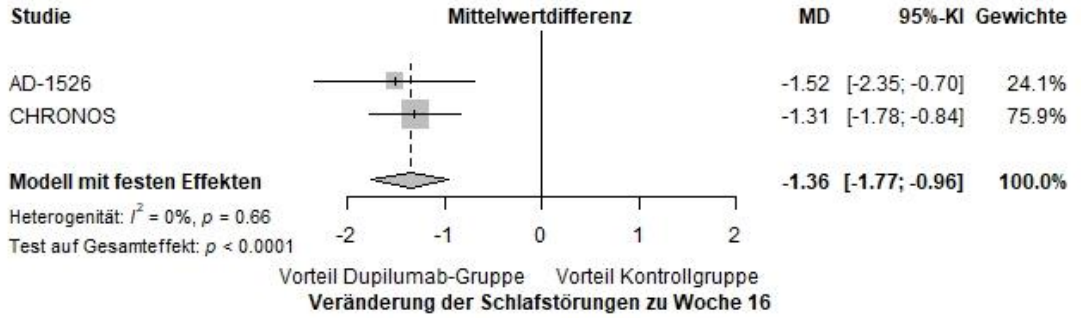

Abbildung 10: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine relative Veränderung der Mittelwertentwicklung von - 0,3 %, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Änderung von 11,6 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 eine Mittelwertentwicklung von - 3,56 in der Dupilumab-Gruppe und von - 2,28 in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-56).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
24 Wochen	82	5,42 (3,35)	77	2,01 (2,91)	-3,56 (0,29)	85	5,62 (3,09)	80	3,18 (3,73)	-2,28 (0,30)	-1,28 [-2,09; -0,47], 0,0020	-0,49 [-0,81; -0,17]

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung der MW von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wurde jeweils auf die MW in beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, so dass neue MW für Woche 24 entstanden. Diese MW bildeten die Grundlage für die Berechnung der MWD zu Woche 24.

b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.7 **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: (C)DLQI – RCT**

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des (C)DLQI

Studie	Operationalisierung
AD-1526	Der (C)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 (C)DLQI-Score ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen; somit kann der (C)DLQI-Score Werte von 0 bis 30 erreichen, wobei ein geringer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet. • Anteil der Patienten mit CDLQI 0 oder 1 zu Woche 16 • Änderung des CDLQI zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn
CHRONOS	Analog zur Studie AD-1526 • Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 24 • Änderung des DLQI zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn • Änderung des DLQI zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn
(C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality 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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
(C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1526 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums in beiden Studien verblindet. Um die Verblindung über alle drei Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal alle zwei Wochen (AD-1526) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des (C)DLQI erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 und zu Woche 24 sind hoch (AD-1526: 98,7 % in der Dupilumab-Gruppe und 100 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16; CHRONOS: 99,0 % in der Dupilumab-Gruppe und 98,3 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16 bzw. 100 % in der Dupilumab-Gruppe und 99,3 % in der Kontrollgruppe zu Woche 24 [siehe Anhang 4-G]). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und gleichen Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt (C)DLQI 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 Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI von 0 oder 1

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt (C)DLQI 0-1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied[b]
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]
AD-1526					
16 Wochen	82	20 (24,4)	84	6 (7,1)	4,24 [1,60; 11,21], 0,0037 3,39 [1,44; 8,01], 0,0053 17,25 [6,44; 28,05], 0,0024
CHRONOS					
16 Wochen	106	42 (39,6)	315	37 (11,7)	4,99 [2,96; 8,39], < 0,0001 3,37 [2,30; 4,94], < 0,0001 27,88 [17,91; 37,84], < 0,0001
24 Wochen	106	35 (33,0)	315	47 (14,9)	2,83 [1,69; 4,71], < 0,0001 2,24 [1,54; 3,27], < 0,0001 18,10 [8,32; 27,88], < 0,0001

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); (C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index;
KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 24,4 % der jugendlichen Patienten den CDLQI 0-1, in der Kontrollgruppe 7,1 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe 39,6 % der erwachsenen Patienten den DLQI 0-1, in der Kontrollgruppe 11,7 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 33,0 %

der Patienten im Dupilumab-Arm und 14,9 % der Patienten im Kontrollarm den DLQI 0-1. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt (C)DLQI 0-1 zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 11). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

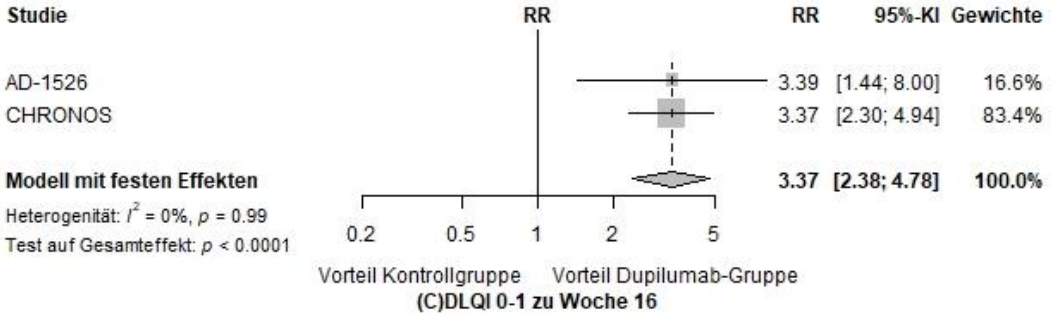

Abbildung 11: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt (C)DLQI 0-1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine -16,7%ige relative Veränderung der Responserate, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 27,0 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsraten im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 17 Responder in der Dupilumab-Gruppe und 8 Responder in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-60).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt (C)DLQI 0-1 aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Wirksamkeit					
AD-1526					
24 Wochen	82	17 (20,7)	84	8 (9,5)	2,48 [1,01; 6,13], 0,0483 2,18 [0,99; 4,76], 0,0516 11,21 [0,42; 22,00], 0,0417

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der Responder von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Vierfeldertafel für Woche 24 resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); (C)DLQI: (Children´s) 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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab- und der Kontrollgruppe. Es kann dennoch analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.7.2 Veränderung des (C)DLQI

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Full-Analysis-Set)

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
16 Wochen	82	12,99 (6,21)	78	4,96 (4,15)	-8,41 (0,51)	85	13,11 (6,72)	82	7,90 (6,52)	-5,59 (0,50)	-2,82 [-4,21; -1,43], < 0,0001	-0,622 [-0,93; -0,32]
CHRONOS												
16 Wochen	106	14,47 (7,31)	99	4,05 (4,95)	-10,19 (0,28)	315	14,68 (7,37)	291	7,71 (6,37)	-6,67 (0,29)	-3,52 [-4,61; -2,43], < 0,0001	-0,725 [-0,95; -0,50]
24 Wochen			98	3,51 (3,70)	-10,78 (0,46)			285	7,01 (6,14)	-7,38 (0,28)	-3,40 [-4,44; -2,35], < 0,0001	-0,738 [-0,97; -0,51]

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use) aus einem ANCOVA-Modell mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); (C)DLQI: (Children´s) 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

AD-1526

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die jugendlichen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 8,41, in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 5,59. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen in der Dupilumab-Gruppe die erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung von - 10,19, in der Kontrollgruppe eine Veränderung von - 6,67. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert - 0,2 aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen die Patienten im Dupilumab-Arm im Mittel eine Veränderung des CDLQI von - 10,78 und von - 7,38 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und 24 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16 zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 12). Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

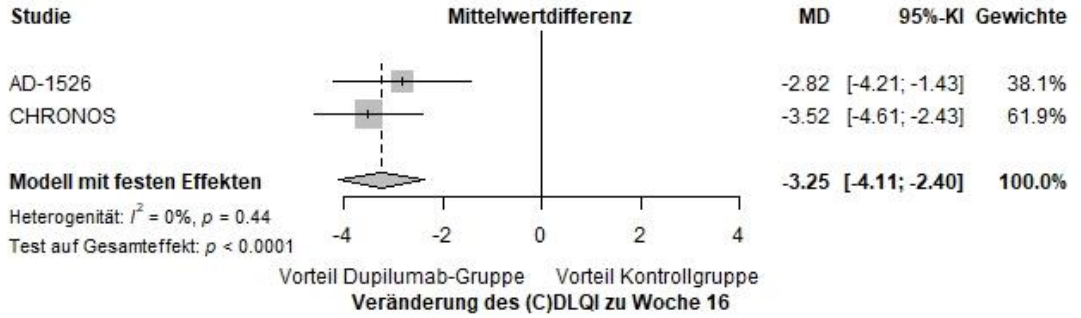

Abbildung 12: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MD] nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Behandlungseffekte bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine relative Veränderung der Mittelwertentwicklung von 5,8 %, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 10,6 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 eine Mittelwertentwicklung von - 8,9 in der Dupilumab-Gruppe und von - 6,19 in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-62).

Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
AD-1526												
24 Wochen	82	12,99 (6,21)	77	4,30 (3,10)	-8,9 (0,84)	85	13,11 (6,72)	80	7,18 (6,28)	-6,19 (0,48)	-2,71 [-4,59; -0,83], 0,0047	-0,45 [-0,77; -0,13]

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung der MW von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wurde jeweils auf die MW in beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, so dass neue MW für Woche 24 entstanden. Diese MW bildeten die Grundlage für die Berechnung der MWD zu Woche 24.

b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); (C)DLQI: (Children´s) 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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen einen statistisch signifikanten aber keinen klinisch relevanten Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt den Wert -0,2 ein) zugunsten der Therapie mit Dupilumab bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann demnach analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden Behandlungseffekt bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die langanhaltende Wirkung von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Wirksamkeitsergebnisse der Jugendlichen sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.8 **Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AD-1526	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16. • Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad o 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. o 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. o 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 besonderem Interesse: o Anaphylaktische Reaktion o Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen o Malignität o Helmintische Infektionen o Suizidales Verhalten o Konjunktivitis oder Blepharitis (schwer oder schwerwiegend) o Keratitis • Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer Behandlungsgruppen auftreten; werden nach MedDRA SOC und PT berichtet.
CHRONOS	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16 und 24 analog zur Studie AD-1526. Abweichend von den in der AD-1526 dargestellten UESI, werden die im Studienprotokoll der CHRONOS prädefinierten UESI dargestellt. • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: o Anaphylaktische Reaktion o Akute allergische Reaktionen o Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden anhalten o Mycosis fungoides o Kutane T-Zell-Dyskrasie o Schwere Infektionen

	○ Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen ○ Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen ○ Endoparasitosen ○ Opportunistische Infektionen ○ Suizidales Verhalten
HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class	

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

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

Tabelle 4-64: 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**
AD-1526	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1526 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Die Intervention war während des gesamten Studienverlaufs gegenüber Studienpatienten, Prüfärzten und Mitarbeitern des Prüfzentrums in beiden Studien verblindet. Um die Verblindung über alle drei Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal alle zwei Wochen (AD-1526) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien AD-1526 und CHRONOS standardisiert erfasst und mittels MedDRA (AD-1526: Version 20.1; CHRONOS: 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 24 Wochen hatten. 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 den Endpunkt unerwünschte Ereignisse 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.

4.3.1.3.1.8.1 Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1526					
16 Wochen	82	60 (73,2)	85	60 (70,6)	1,14 [0,58; 2,24], 0,7110 1,04 [0,86; 1,25], 0,7109 2,58 [-11,12; 16,28], 0,7107
CHRONOS					
16 Wochen	110	81 (73,6)	315	215 (68,3)	1,30 [0,80; 2,11], 0,2916 1,08 [0,94; 1,23], 0,2702 5,38 [-4,34; 15,11], 0,2775
24 Wochen	110	89 (80,9)	315	234 (74,3)	1,47 [0,86; 2,52], 0,1634 1,09 [0,97; 1,22], 0,1342 6,62 [-2,18; 15,43], 0,1401

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 73,2 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 70,6 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 73,6 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe 68,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 80,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 74,3 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.8.2 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild					
AD-1526					
16 Wochen	82	19 (23,2)	85	29 (34,1)	0,58 [0,29; 1,15], 0,1212 0,68 [0,41; 1,11], 0,1249 -10,95 [-24,61; 2,72], 0,1160
CHRONOS					
16 Wochen	110	45 (40,9)	315	94 (29,8)	1,63 [1,04; 2,56], 0,0343 1,37 [1,03; 1,82], 0,0282 11,07 [0,56; 21,57], 0,0389
24 Wochen	110	46 (41,8)	315	95 (30,2)	1,66 [1,06; 2,61], 0,0264 1,39 [1,05; 1,83], 0,0211 11,66 [1,12; 22,20], 0,0301

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungsunterschied[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat					
AD-1526					
16 Wochen	82	39 (47,6)	85	30 (35,3)	1,66 [0,89; 3,10], 0,1098 1,35 [0,93; 1,95], 0,1122 12,27 [-2,64; 27,17], 0,1063
CHRONOS					
16 Wochen	110	32 (29,1)	315	110 (34,9)	0,76 [0,48; 1,23], 0,2655 0,83 [0,60; 1,16], 0,2760 -5,83 [-15,83; 4,17], 0,2530
24 Wochen	110	37 (33,6)	315	126 (40,0)	0,76 [0,48; 1,20], 0,2384 0,84 [0,63; 1,13], 0,2505 -6,36 [-16,74; 4,01], 0,2288
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
AD-1526					
16 Wochen	82	2 (2,4)	85	1 (1,2)	2,10 [0,18; 23,90], 0,5484 2,07 [0,19; 22,69], 0,5490 1,26 [-2,81; 5,33], 0,5418
CHRONOS					
16 Wochen	110	4 (3,6)	315	11 (3,5)	1,04 [0,32; 3,35], 0,9437 1,04 [0,34; 3,21], 0,9437 0,14 [-3,91; 4,19], 0,9443
24 Wochen	110	6 (5,5)	315	13 (4,1)	1,34 [0,50; 3,62], 0,5633 1,32 [0,51; 3,40], 0,5622 1,33 [-3,46; 6,11], 0,5863

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Schweregrad mild

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 23,2 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse von mildem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 34,1 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 40,9 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse von mildem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 29,8 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu

Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier traten bei 41,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 30,2 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse von mildem Schweregrad auf.

Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest zu Woche 16 für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse von mildem Schweregrad zeigt bei entgegengesetzten Effekten eine heterogene Datenlage (Abbildung 13). Die Sicherheitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind nicht mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist daher nicht gegeben.

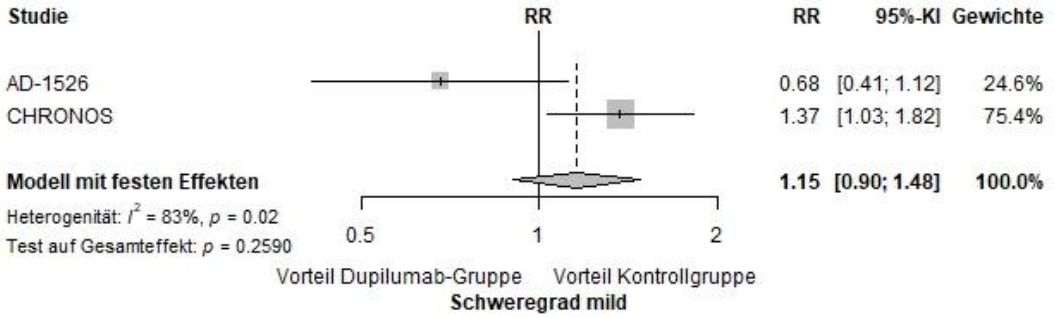

Abbildung 13: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse von mildem Schweregrad zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Da bei den unerwünschten Ereignissen von mildem Schweregrad bei den Jugendlichen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und keine homogene Datenlage vorliegen, wird auf eine Fortschreibung verzichtet.

Schweregrad moderat

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 47,6 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse von moderatem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 35,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 29,1 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse von moderatem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 34,9 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 33,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 40,0 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse von moderatem Schweregrad auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

Schweregrad schwer

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 2,4 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 1,2 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 3,6 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe 3,5 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 5,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 4,1 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.8.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-67: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1526					
16 Wochen	82	0 (0,0)	85	1 (1,2)	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124 0,35 [0,01; 8,36], 0,5132 - 1,14 [- 4,37; 2,09], 0,4883
CHRONOS					
16 Wochen	110	3 (2,7)	315	6 (1,9)	1,44 [0,35; 5,89], 0,6080 1,43 [0,36; 5,64], 0,6074 0,82 [- 2,58; 4,23], 0,6353
24 Wochen	110	4 (3,6)	315	10 (3,2)	1,15 [0,35; 3,75], 0,8155 1,15 [0,37; 3,58], 0,8153 0,46 [- 3,54; 4,47], 0,8210

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei jugendlichen Patienten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 1,2 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 2,7 % der erwachsenen Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 1,9 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier traten bei 3,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 3,2 % der Patienten im Kontrollarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.8.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1526					
16 Wochen	82	0 (0,0)	85	1 (1,2)	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124 0,35 [0,01; 8,36], 0,5132 -1,14 [-4,37; 2,09], 0,4883
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	15 (4,8)	0,18 [0,02; 1,41], 0,1031 0,19 [0,03; 1,43], 0,1072 -3,85 [-6,80; -0,90], 0,0106
24 Wochen	110	1 (0,9)	315	22 (7,0)	0,12 [0,02; 0,92], 0,0413 0,13 [0,02; 0,96], 0,0452 -6,08 [-9,41; -2,74], 0,0004

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei jugendlichen Patienten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten, in der Kontrollgruppe bei 1,2 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 0,9 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten, in der Kontrollgruppe 4,8 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier traten bei 0,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 7,0 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf, die zum Behandlungsabbruch führten.

Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen, zeigt zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 14). Die Sicherheitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

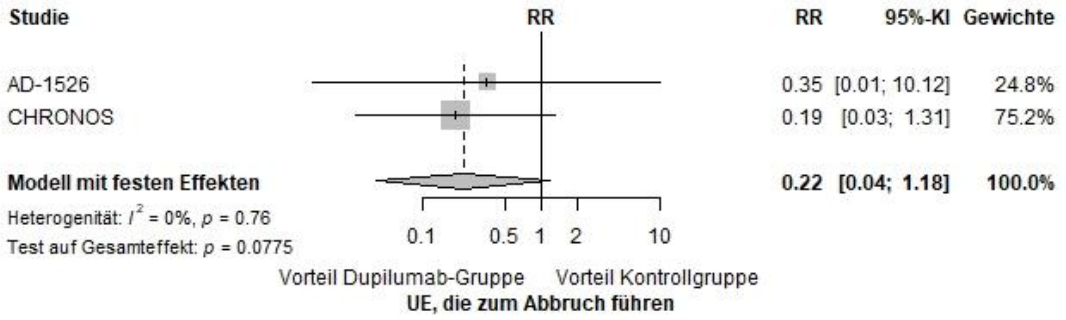

Abbildung 14: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Sicherheit bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 keine Änderung in der Rate für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 46,7 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsrate im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 0 Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe und 2 Ereignisse in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-69).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Sicherheit					
AD-1526					
24 Wochen	82	0 (0,0)	85	2 (2,4)	0,20 [0,01; 4,28], 0,3049 0,21 [0,01; 4,25], 0,3072 -2,35 [-6,27; 1,57], 0,2396

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der unerwünschten Ereignisse von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Anzahl an unerwünschten Ereignissen für Woche 24 bei Jugendlichen resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). Im Kontrollarm ergibt sich nach der Fortschreibung eine Anzahl an Ereignissen von 1,46. Diese wird auf 2 aufgerundet.
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen weiterhin keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann daher analog zu den Erwachsenen von einem anhaltend guten Sicherheitsprofil bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die dauerhaft gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zu Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.8.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Dargestellt werden nur die UESI, bei denen wenigstens ein Ereignis in einer Behandlungsgruppe auftrat.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; Safety-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungsunterschied[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen					
AD-1526					
16 Wochen	82	1 (1,2)	85	0 (0,0)	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846 3,11 [0,13; 75,23], 0,4854 1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646
Suizidales Verhalten					
AD-1526					
16 Wochen	82	1 (1,2)	85	0 (0,0)	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846 3,11 [0,13; 75,23], 0,4854 1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety-Analysis-Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungseffekt[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
Akute allergische Reaktionen					
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 -0,34 [-1,92; 1,24], 0,6732
24 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 -0,34 [-1,92; 1,24], 0,6732

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungseffekt[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
Schwere Infektionen					
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 -0,34 [-1,92; 1,24], 0,6732
24 Wochen	110	0 (0,0)	315	3 (1,0)	0,40 [0,02; 7,88], 0,5499 0,41 [0,02; 7,81], 0,5507 -0,66 [-2,36; 1,04], 0,4482
Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen					
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	0 (0,0)	8,64 [0,35; 213,8], 0,1876 8,54 [0,35; 208,1], 0,188 1,19 [-0,99; 3,39], 0,2861
24 Wochen	110	1 (0,9)	315	1 (0,3)	2,88 [0,18; 46,66], 0,4560 2,86 [0,18; 45,60], 0,4558 0,59 [-1,29; 2,47], 0,5374
Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen					
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 -0,34 [-1,92; 1,24], 0,6732
24 Wochen	110	0 (0,0)	315	4 (1,3)	0,31 [0,02; 5,87], 0,4374 0,32 [0,02; 5,83], 0,4388 -0,97 [-2,78; 0,83], 0,2905
Opportunistische Infektionen					
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,47 [0,06; 3,98], 0,4901 0,48 [0,06; 3,93], 0,4914 -1,00 [-3,33; 1,34], 0,4024
24 Wochen	110	1 (0,9)	315	9 (2,9)	0,31 [0,04; 2,50], 0,2721 0,32 [0,04; 2,49], 0,2750 -1,95 [-4,51; 0,61], 0,1356

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 1,2 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf, in der Kontrollgruppe bei 0,0 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 und zu Woche 24 trat bei erwachsenen Patienten bei keinem der UESI ein signifikanter Behandlungsunterschied auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen signifikante Behandlungsunterschiede vorliegen, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.8.6 Unerwünschte Ereignisse mit mindestens ≥ 10 % Patienten in einer der Behandlungsgruppen nach SOC und PT

4.3.1.3.1.8.6.1 SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; PT: Reaktion an der Injektionsstelle

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*; PT: *Reaktion an der Injektionsstelle*)

Studie	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
Auswertungs-zeitpunkt	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungsunterschied[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1526					
16 Wochen	82	10 (12,2)	85	6 (7,1)	1,83 [0,63; 5,31], 0,2661 1,73 [0,65; 4,56], 0,2682 5,14 [-3,84; 14,11], 0,2609
CHRONOS					
16 Wochen	110	20 (18,2)	315	32 (10,2)	1,97 [1,07; 3,61], 0,0294 1,79 [1,07; 3,00], 0,0270 8,02 [0,07; 15,98], 0,0481
24 Wochen	110	24 (21,8)	315	35 (11,1)	2,23 [1,26; 3,96], 0,0061 1,96 [1,22; 3,15], 0,0052 10,71 [2,23; 19,18], 0,0134
PT: Reaktion an der Injektionsstelle					
AD-1526					
16 Wochen	82	-[1]	85	-[1]	-
CHRONOS					
16 Wochen	110	11 (10,0)	315	18 (5,7)	1,83 [0,84; 4,02], 0,1300 1,75 [0,85; 3,59], 0,1270 4,29 [-1,89; 10,46], 0,1734
24 Wochen	110	13 (11,8)	315	21 (6,7)	1,88 [0,90; 3,89], 0,0910 1,77 [0,92; 3,42], 0,0879 5,15 [-1,49; 11,79], 0,1283

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
-[1]: bei weniger als 10 % der Patienten in den Behandlungsgruppen wurde ein Ereignis beobachtet.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 12,2 % und in der Kontrollgruppe bei 7,1 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 18,2 % und in der Kontrollgruppe bei 10,2 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied

zuungunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier traten bei 21,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 11,1 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 10,0 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 5,7 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 11,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 6,7 % der Patienten im Kontrollarm *Reaktionen an der Injektionsstelle* (PT) auf.

Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest zu Woche 16 für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 15). Die Sicherheitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

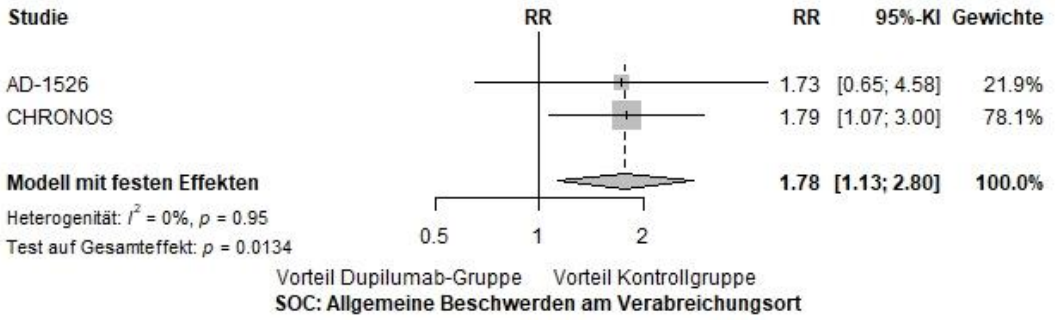

Abbildung 15: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Sicherheit bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine 20,0%ige relative Veränderung in der Rate für unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsor*" zusammengefasst wurden, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 9,4 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsraten im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 12 Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe und 7 Ereignisse in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-73).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* zusammengefasst wurden, aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Sicherheit					
AD-1526					
24 Wochen	82	12 (14,6)	85	7 (8,2)	1,91 [0,71; 5,12], 0,1985 1,78 [0,74; 4,29], 0,2011 6,40 [-3,23; 16,03], 0,1927

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der unerwünschten Ereignisse von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Anzahl an unerwünschten Ereignissen für Woche 24 bei Jugendlichen resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen weiterhin keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann demnach von einem anhaltend guten Sicherheitsprofil bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die dauerhaft gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

4.3.1.3.1.8.6.2 SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen; PT: Nasopharyngitis und PT: Infektionen der oberen Atemwege

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*; PT: *Nasopharyngitis* und PT: *Infektionen der oberen Atemwege*)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungsunterschied[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1526					
16 Wochen	82	36 (43,9)	85	38 (44,7)	0,97 [0,52; 1,79], 0,9169 0,98 [0,70; 1,38], 0,9169 -0,80 [-15,95; 14,34], 0,9169
CHRONOS					
16 Wochen	110	39 (35,5)	315	111 (35,2)	1,01 [0,64; 1,59], 0,9674 1,01 [0,75; 1,35], 0,9674 0,22 [-10,18; 10,61], 0,9674
24 Wochen	110	47 (42,7)	315	127 (40,3)	1,10 [0,71; 1,72], 0,6583 1,06 [0,82; 1,37], 0,6552 2,41 [-8,32; 13,14], 0,6595
PT: Nasopharyngitis					
AD-1526					
16 Wochen	82	6 (7,3)	85	4 (4,7)	1,60 [0,43; 5,92], 0,4811 1,55 [0,45; 5,34], 0,4819 2,61 [-4,64; 9,86], 0,4787
CHRONOS					
16 Wochen	110	15 (13,6)	315	33 (10,5)	1,35 [0,70; 2,60], 0,3689 1,30 [0,74; 2,30], 0,3653 3,16 [-4,10; 10,42], 0,3932
24 Wochen	110	19 (17,3)	315	39 (12,4)	1,48 [0,81; 2,69], 0,2006 1,40 [0,84; 2,31], 0,1954 4,89 [-3,07; 12,85], 0,2279
PT: Infektionen der oberen Atemwege					
AD-1526					
16 Wochen	82	10 (12,2)	85	15 (17,6)	0,65 [0,27; 1,55], 0,3269 0,69 [0,33; 1,45], 0,3289 -5,45 [-16,27; 5,36], 0,3218
CHRONOS					
16 Wochen	110	-[1]	315	-[1]	-
24 Wochen	110	-[1]	315	-[1]	-

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
-[1]: bei weniger als 10 % der Patienten in der Behandlungsgruppen wurde ein Ereignis beobachtet.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 43,9 % und in der Kontrollgruppe bei 44,7 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Nasopharyngitis (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 7,3 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 4,7 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Infektionen der oberen Atemwege (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 12,2 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 17,6 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 35,5 % und in der Kontrollgruppe 35,2 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 42,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 40,3 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zusammengefasst wurden, auf.

Nasopharyngitis (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 13,6 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 10,5 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 17,3 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 12,4 % der Patienten im Kontrollarm Nasopharyngitis (PT) auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen statistisch signifikante oder klinisch relevante Behandlungsunterschiede vorliegen, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

4.3.1.3.1.8.6.3 SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
AD-1526					
16 Wochen	82	9 (11,0)	85	2 (2,4)	5,12 [1,06; 24,64], 0,0419 4,66 [1,03; 21,10], 0,0455 8,62 [1,09; 16,15], 0,0250
CHRONOS					
16 Wochen	110	-[1]	315	-[1]	-
24 Wochen	110	7 (6,4)	315	32 (10,2)	0,60 [0,26; 1,41], 0,2399 0,63 [0,28; 1,38], 0,2453 -3,80 [-9,46; 1,87], 0,1885

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
-[1]: bei weniger als 10 % der Patienten in der Behandlungsgruppen wurde ein Ereignis beobachtet.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 11,0 % und in der Kontrollgruppe bei 2,4 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab.

Allerdings zählen zu dem SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* in der Dupilumab-Gruppe die PTs: Bänderzerrung (2 Ereignisse), Schmerzen während eines Eingriffes (2 Ereignisse), Sonnenbrand (1 Ereignis), Frakturen von Gesichtsknochen (1 Ereignis), Sturz (1 Ereignis), Fraktur des Fußes (1 Ereignis), Kieferfraktur (1 Ereignis), Gelenksluxation (1 Ereignis) und Hautabschürfung (1 Ereignis).

In der Kontrollgruppe werden die PTs Lazeration (1 Ereignis) und Verletzung der Gliedmaßen (1 Ereignis) aufgeführt. Keines dieser PTs scheint unmittelbar mit der Anwendung von Dupilumab für atopische Dermatitis assoziiert zu sein. Daher wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

CHRONOS

Zu Woche 24 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 6,4 % und in der Kontrollgruppe bei 10,2 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.8.6.4 SOC: Erkrankungen des Nervensystems; PT: Kopfschmerz

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Erkrankungen des Nervensystems*; PT: *Kopfschmerz*)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungsunterschied[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
AD-1526					
16 Wochen	82	12 (14,6)	85	12 (14,1)	1,04 [0,44; 2,49], 0,9243 1,04 [0,49; 2,18], 0,9243 0,52 [-10,18; 11,21], 0,9243
CHRONOS					
16 Wochen	110	-[1]	315	-[1]	-
24 Wochen	110	-[1]	315	-[1]	-
PT: Kopfschmerz					
AD-1526					
16 Wochen	82	9 (11,0)	85	10 (11,8)	0,92 [0,35; 2,42], 0,8726 0,93 [0,40; 2,19], 0,8726 -0,79 [-10,46; 8,89], 0,8725
CHRONOS					
16 Wochen	110	-[1]	315	-[1]	-
24 Wochen	110	-[1]	315	-[1]	-

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
-[1]: bei weniger als 10 % der Patienten in der Behandlungsgruppe wurde ein Ereignis beobachtet.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 14,6 % und in der Kontrollgruppe bei 14,1 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen des Nervensystems* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Kopfschmerzen (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 11,0 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 11,8 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

CHRONOS

Weder zu Woche 16 noch zu Woche 24 traten in den Behandlungsgruppen bei mehr als 10 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen des Nervensystems* zusammengefasst wurden, auf.

Daher wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

4.3.1.3.1.8.6.5 SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
AD-1526					
16 Wochen	82	7 (8,5)	85	13 (15,3)	0,52 [0,19; 1,38], 0,1855 0,56 [0,23; 1,33], 0,1888 -6,76 [-16,56; 3,04], 0,1757
CHRONOS					
16 Wochen	110	8 (7,3)	315	34 (10,8)	0,65 [0,29; 1,45], 0,2902 0,67 [0,32; 1,41], 0,2953 -3,52 [-9,47; 2,43], 0,2458
24 Wochen	110	10 (9,1)	315	38 (12,1)	0,73 [0,35; 1,52], 0,3983 0,75 [0,39; 1,46], 0,4025 -2,97 [-9,45; 3,50], 0,3678

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 8,5 % und in der Kontrollgruppe bei 15,3 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 7,3 % und in der Kontrollgruppe 10,8 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 9,1 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 12,1 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zusammengefasst wurden, auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen statistisch signifikante oder klinisch relevante Behandlungsunterschiede vorliegen, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

4.3.1.3.1.8.6.6 SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; PT: Dermatitis atopisch

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set) (SOC*: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*; PT: *Dermatitis atopisch*)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
AD-1526					
16 Wochen	82	23 (28,0)	85	26 (30,6)	0,88 [0,45; 1,73], 0,7190 0,92 [0,57; 1,47], 0,7192 -2,54 [-16,41; 11,33], 0,7187
CHRONOS					
16 Wochen	110	20 (18,2)	315	111 (35,2)	0,41 [0,24; 0,70], 0,0011 0,52 [0,34; 0,79], 0,0023 -17,06 [-26,00; -8,11], 0,0002
24 Wochen	110	24 (21,8)	315	133 (42,2)	0,38 [0,23; 0,63], 0,0002 0,52 [0,35; 0,75], 0,0006 -20,40 [-29,87; -10,94], <0,0001
PT: Dermatitis atopisch*					
AD-1526					
16 Wochen	82	15 (18,3)	85	21 (24,7)	0,68 [0,32; 1,44], 0,3161 0,74 [0,41; 1,34], 0,3183 -6,41 [-18,89; 6,06], 0,3122

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungsunterschied[a] OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS					
16 Wochen	110	12 (10,9)	315	86 (27,3)	0,33 [0,17; 0,62], 0,0007 0,40 [0,23; 0,70], 0,0015 -16,39 [-24,03; -8,75], <0,0001
24 Wochen	110	15 (13,6)	315	106 (33,7)	0,31 [0,17; 0,56], 0,0001 0,41 [0,25; 0,67], 0,0004 -20,01 [-28,30; -11,73], <0,0001

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
*PT: „Dermatitis atopisch“ wird als UE erfasst, wenn es zu einer Exazerbation während der Behandlungsphase gekommen ist.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 28,0 % und in der Kontrollgruppe bei 30,6 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Dermatitis atopisch (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 18,3 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 24,7 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 18,2 % und in der Kontrollgruppe 35,2 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier traten bei 21,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 42,2 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* zusammengefasst wurden, auf.

Dermatitis atopisch (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 10,9 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 27,3 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 13,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 33,7 % der Patienten im Kontrollarm *Dermatitis atopisch* (PT) auf.

Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* und unter dem PT *Dermatitis atopisch* zusammengefasst wurden, zeigt zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine ausreichend homogene Datenlage (Abbildung 16 und Abbildung 17). Die Sicherheitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

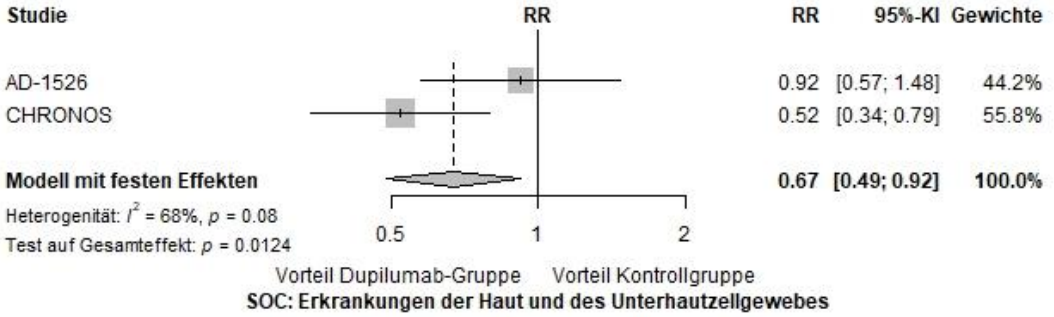

Abbildung 16: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* zusammengefasst wurde, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

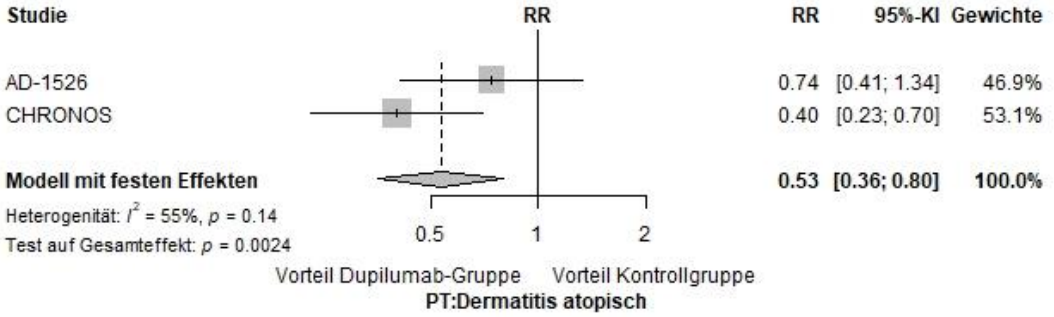

Abbildung 17: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA PT *Dermatitis atopisch* zusammengefasst wurde, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Sicherheit bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine 20,0%ige relative Veränderung in der Rate für unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* zusammengefasst wurde, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 19,8 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsraten im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden

die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 28 Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe und 31 Ereignisse in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-69).

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine 25,0%ige Änderung in der Rate für unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA PT *Dermatitis atopisch* zusammengefasst wurde, wohingegen in der Kontrollgruppe eine Änderung von 23,3 % zu vermerken ist. Mithilfe der prozentualen Veränderung im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 19 Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe und 26 Ereignisse in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-69).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* und den PT *Dermatitis atopisch* aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue** **N**	**n (%)[a]**	**Placebo + BKGRD ± Rescue** **N**	**n (%)[a]**	**Behandlungsunterschied[b]** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Sicherheit: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
AD-1526 24 Wochen	82	28 (34,1)	85	31 (36,5)	0,90 [0,48; 1,70], 0,7534 0,94 [0,62; 1,41], 0,7536 -2,32 [-16,82; 12,17], 0,7533
Fortgeschriebene Sicherheit: PT Dermatitis atopisch					
AD-1526 24 Wochen	82	19 (23,2)	85	26 (30,6)	0,68 [0,34; 1,36], 0,2813 0,76 [0,46; 1,26], 0,2838 -7,42 [-20,81; 5,97], 0,2777

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der unerwünschten Ereignisse von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Anzahl an unerwünschten Ereignissen für Woche 24 bei Jugendlichen resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen weiterhin keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann demnach von einem anhaltend guten Sicherheitsprofil bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die dauerhaft gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

4.3.1.3.1.8.6.7 SOC: Augenerkrankung; PT: Konjunktivitis oder Blepharitis

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)(SOC: *Augenerkrankung*; PT: *Konjunktivitis oder Blepharitis*)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Augenerkrankungen					
AD-1526					
16 Wochen	82	-[1]	85	-[1]	-
CHRONOS					
16 Wochen	110	23 (20,9)	315	18 (5,7)	4,36 [2,25; 8,46], < 0,0001 3,66 [2,05; 6,52], < 0,0001 15,19 [7,16; 23,23], 0,0002
24 Wochen	110	26 (23,6)	315	26 (8,3)	3,44 [1,89; 6,25], < 0,0001 2,86 [1,74; 4,72], < 0,0001 15,38 [6,87; 23,90], 0,0004
PT: Konjunktivitis oder PT: Blepharitis					
AD-1526					
16 Wochen	82	8 (9,8)	85	5 (5,9)	1,73 [0,54; 5,56], 0,3559 1,66 [0,56; 4,89], 0,3574 3,87 [-4,31; 12,05], 0,3519
CHRONOS					
16 Wochen	110	13 (11,8)	315	14 (4,4)	2,88 [1,31; 6,35], 0,0087 2,66 [1,29; 5,49], 0,0082 7,37 [0,92; 13,83], 0,0253
24 Wochen	110	14 (12,7)	315	17 (5,4)	2,56 [1,21; 5,39], 0,0136 2,36 [1,20; 4,63], 0,0127 7,33 [0,61; 14,05], 0,0326

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
-[1]: bei weniger als 10 % der Patienten in der Behandlungsgruppen wurde ein Ereignis beobachtet.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten weder in der Dupilumab-Gruppe noch in der Kontrollgruppe bei mehr als 10 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Augenerkrankung* oder PT *Konjunktivitis oder Blepharitis* zusammengefasst wurden, auf. Da im Studienprogramm von

Dupilumab bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis vermehrt Konjunktivitis oder Blepharitis berichtet wurden, werden auch diese unerwünschten Ereignisse unabhängig von der 10 %-Grenze bei Jugendlichen ausgewertet und dargestellt.

Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 9,8 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 5,9 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 20,9 % und in der Kontrollgruppe 5,7 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Augenerkrankung* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier traten bei 23,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 8,3 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Augenerkrankung* zusammengefasst wurden, auf.

Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 11,8 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 4,4 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 12,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 5,4 % der Patienten im Kontrollarm *Konjunktivitis oder Blepharitis* (PT) auf.

Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter dem MedDRA PT *Konjunktivitis oder Blepharitis* zusammengefasst wurden, zeigt zu Woche 16 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 18). Die Sicherheitsergebnisse der Jugendlichen zu Woche 16 (AD-1526) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar. Die Voraussetzung für eine Fortschreibung der Behandlungseffekte ist somit gegeben.

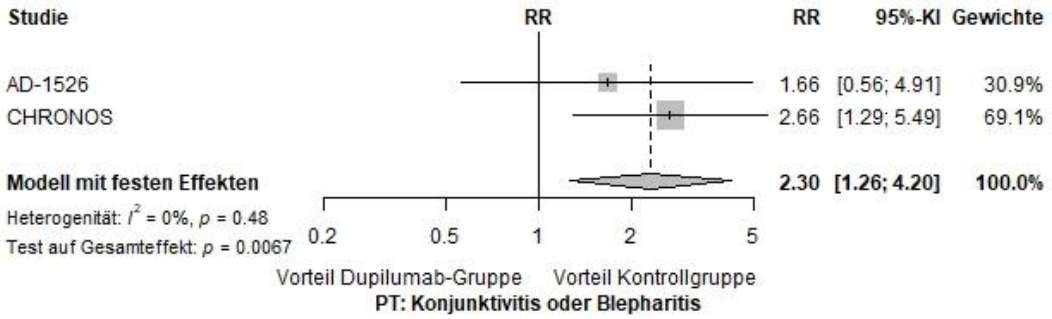

Abbildung 18: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Effektschätzer nicht adjustiert) der Studien AD-1526 und CHRONOS für den Sicherheitsendpunkt unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA PT *Konjunktivitis oder Blepharitis* zusammengefasst wurde, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Fortschreibung der Sicherheit bei Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24

In der Dupilumab-Gruppe der CHRONOS zeigt sich von Woche 16 auf Woche 24 eine 7,7%ige relative Veränderung in der Rate für unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA PT *Konjunktivitis oder Blepharitis* zusammengefasst wurde, wohingegen in der Kontrollgruppe eine relative Veränderung von 21,4 % zu vermerken ist (für Details zur Berechnung: siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). Mithilfe dieser Änderungsraten im Ergebnisverlauf der CHRONOS werden die Daten der AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben. Es ergeben sich zu Woche 24 9 Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe und 6 Ereignisse in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-95).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den PT *Konjunktivitis oder Blepharitis* aus der Fortschreibung von Woche 16 auf Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue** **N**	**n (%)[a]**	**Placebo + BKGRD ± Rescue** **N**	**n (%)[a]**	**Behandlungsunterschied[b]** **OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Fortgeschriebene Sicherheit: PT Konjunktivitis oder Blepharitis					
AD-1526					
24 Wochen	82	9 (11,0)	85	6 (7,1)	1,62 [0,55; 4,78], 0,3797 1,55 [0,58; 4,17], 0,3810 3,92 [-4,77; 12,60], 0,3767

a: Ermittlung der prozentualen Veränderung im Anteil der unerwünschten Ereignisse von Woche 16 zu Woche 24 in beiden Studienarmen der CHRONOS. Diese prozentuale Veränderung wird jeweils auf die beiden Studienarme der AD-1526 übertragen, woraus eine neue Anzahl an unerwünschten Ereignissen für Woche 24 bei Jugendlichen resultiert (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).
b: Die neue Vierfeldertafel bildet die Grundlage für die Berechnung der Effektschätzer (OR, RR, RD) zu Woche 24.
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

Die fortgeschriebenen Daten zeigen weiterhin keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei Jugendlichen zu Woche 24. Es kann demnach von einem anhaltend guten Sicherheitsprofil bei Jugendlichen über Woche 16 hinaus ausgegangen werden. Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt die dauerhaft gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 24 (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

4.3.1.3.1.8.6.8 SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen

Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526; CHRONOS; Safety-Analysis-Set)(SOC: *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[a]**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
AD-1526					
16 Wochen	82	-[1]	85	-[1]	-
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], 0,8880 -0,48 [-7,03; 6,08], 0,8867
24 Wochen	110	12 (10,9)	315	42 (13,3)	0,80 [0,40; 1,58], 0,5119 0,82 [0,45; 1,50], 0,5149 -2,42 [-9,37; 4,52], 0,4932

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzu addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
-[1]: bei weniger als 10 % der Patienten in der Behandlungsgruppen wurde ein Ereignis beobachtet.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

AD-1526

Zu Woche 16 traten weder in der Dupilumab-Gruppe noch in der Kontrollgruppe bei mehr als 10 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* zusammengefasst wurden, auf.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 10,0 % und in der Kontrollgruppe bei 10,5 % der erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* zusammengefasst wurden, auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 24 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 10,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 13,3 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse, die unter der MedDRA SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* zusammengefasst wurden, auf.

Da weder bei den Jugendlichen, noch bei den Erwachsenen statistisch signifikante oder patientenrelevante Behandlungsunterschiede vorliegen, wird von einer Fortschreibung der Ergebnisse der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 abgesehen.

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 wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die jugendlichen Patienten untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1526 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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.

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.

Die Subgruppenanalysen werden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik dargestellt. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung des p-Wertes aus Interaktionstests vorgenommen. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der Definition des p-Wertes unter Unabhängigkeit durchschnittlich 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten enthält oder mindestens 10 Ereignisse in die Analyse eingehen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird für die Endpunkte UE mit schwerem Schweregrad, UE, die zum Abbruch der Behandlung führen und UESI auf eine Subgruppenanalyse verzichtet, da unter diesen Bedingungen keine validen Schlussfolgerungen möglich sind.

Für die Studie AD-1526 werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen dargestellt:

- Alter (≥ 12 bis < 15 Jahre; ≥ 15 bis < 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Gewicht (< 60 kg; ≥ 60 kg)

Für die Studie CHRONOS werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen dargestellt:

- 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])

Tabelle 4-83: Übersicht über die Ergebnisse des Interaktionstests für die Studien AD-1526 und CHRONOS

Endpunkt **Studie** **Woche**	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥12 bis <15 Jahren; ≥15 bis <18 Jahren) bzw. (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)**	**Gewicht (<60 kg; ≥60 kg)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**
EASI 75					
AD-1526					
16 Wochen	0,1031	0,1694	-[1]	0,4236	0,2891
CHRONOS					
16 Wochen	0,1354	**0,0022**	0,1797	-[1]	0,1003
24 Wochen	**0,0406**	**0,0087**	0,2344	-[1]	0,4663
EASI 90					
AD-1526					
16 Wochen	0,3654	0,7696	-[1]	0,9995	0,5584
CHRONOS					
16 Wochen	0,6357	0,4419	0,4371	-[1]	0,2253
24 Wochen	0,4212	0,2010	0,0941	-[1]	0,3286
Verbesserung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) um ≥4 Punkte					
AD-1526					
16 Wochen	0,3593	0,4329	-[1]	0,9251	0,8009
CHRONOS					
16 Wochen	0,1360	0,5253	0,8070	-[1]	0,4510
24 Wochen	0,8643	**0,0068**	0,7128	-[1]	0,9019

Endpunkt Studie Woche	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥12 bis <15 Jahren; ≥15 bis <18 Jahren) bzw. (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)**	**Gewicht (<60 kg; ≥60 kg)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**
Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS)					
AD-1526					
16 Wochen	0,9039	0,4148	-[1]	0,8563	0,1168
CHRONOS					
16 Wochen	0,7592	0,8819	0,7535	-[1]	0,4877
24 Wochen	0,3755	0,3630	0,5717	-[1]	0,8701
SCORAD 50					
AD-1526					
16 Wochen	0,4539	0,5644	-[1]	0,6308	0,2287
CHRONOS					
16 Wochen	NB	**0,0016**	**0,0050**	-[1]	0,0805
24 Wochen	NB	**0,0003**	0,2998	-[1]	0,2541
SCORAD 75					
AD-1526					
16 Wochen	0,7501	0,1560	**-[1]**	0,0606	0,7073
CHRONOS					
16 Wochen	0,0938	0,9897	0,7975	-[1]	0,1020
24 Wochen	0,0571	0,7307	0,5922	-[1]	0,2658

Endpunkt Studie Woche	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥12 bis <15 Jahren; ≥15 bis <18 Jahren) bzw. (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)**	**Gewicht (<60 kg; ≥60 kg)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**
SCORAD 90					
AD-1526					
16 Wochen	-*	-*	-[1]	-*	-*
CHRONOS					
16 Wochen	NB	NB	NB	-[1]	0,1969
24 Wochen	NB	NB	0,4035	-[1]	0,1494
Verbesserung des POEM um ≥6 Punkte					
AD-1526					
16 Wochen	0,6902	0,1201	-[1]	0,5736	0,4591
CHRONOS					
16 Wochen	0, 3477	0,7273	0,2571	-[1]	0,6521
24 Wochen	NB	**0,0016**	0,2374	-[1]	0,4382
Veränderung des POEM					
AD-1526					
16 Wochen	0,6415	0,7801	-[1]	0,8867	0,5369
CHRONOS					
16 Wochen	0,4427	0,6987	0,1781	-[1]	0,4216
24 Wochen	0,4597	0,3113	0,2098	-[1]	0,4641

Endpunkt Studie Woche	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥12 bis <15 Jahren; ≥15 bis <18 Jahren) bzw. (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)**	**Gewicht (<60 kg; ≥60 kg)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**
Veränderung der SCORAD Schlafstörung VAS					
AD-1526					
16 Wochen	0,8989	0,4413	-[1]	0,6451	0,0926
CHRONOS					
16 Wochen	0,9190	0,8649	0,1533	-[1]	**0,0247**
24 Wochen	0,6672	0,6592	0,1312	-[1]	0,1687
(C)DLQI 0-1					
AD-1526					
16 Wochen	0,7901	0,9270	-[1]	0,9107	0,5067
CHRONOS					
16 Wochen	0,5664	0,7456	0,4345	-[1]	0,8855
24 Wochen	0,2976	0,9819	0,4481	-[1]	0,2080
Veränderung des (C)DLQI					
AD-1526					
16 Wochen	0,6974	0,7823	-[1]	0,5546	0,2419
CHRONOS					
16 Wochen	0,8827	0,8076	0,9088	-[1]	0,0593
24 Wochen	0,4364	0,5747	0,8747	-[1]	0,4970

Endpunkt Studie Woche	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥12 bis <15 Jahren; ≥15 bis <18 Jahren) bzw. (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)**	**Gewicht (<60 kg; ≥60 kg)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**
Gesamtrate jeglicher UEs					
AD-1526					
16 Wochen	0,2367	0,3007	-[1]	0,3254	0,7391
CHRONOS					
16 Wochen	0,1807	0,1947	0,1461	-[1]	0,5837
24 Wochen	0,1664	0,4889	0,1569	-[1]	0,4881
UEs nach Schweregrad – mild					
AD-1526					
16 Wochen	0,2091	0,4599	-[1]	0,4458	0,3716
CHRONOS					
16 Wochen	0,7828	0,1257	0,9704	-[1]	0,8266
24 Wochen	0,3995	0,1474	0,5031	-[1]	0,2934
UEs nach Schweregrad – moderat					
AD-1526					
16 Wochen	0,5023	0,1033	-[1]	0,8943	0,5117
CHRONOS					
16 Wochen	0,6204	0,7034	0,0867	-[1]	0,6485
24 Wochen	0,4607	0,5095	0,0819	-[1]	0,3758

Endpunkt Studie Woche	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥12 bis <15 Jahren; ≥15 bis <18 Jahren) bzw. (≥18 bis <40 Jahre; ≥40 bis <65 Jahre; ≥65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Süd-Amerika; Asien-Pazifik; Ost-Europa; West-Europa)**	**Gewicht (<60 kg; ≥60 kg)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**
-[1]: Es liegen keine Ergebnisse zur Subgruppe vor, da deren Auswertung nicht sinnvoll wäre (siehe 4.2.5.5). -*: Weniger als 10 Patienten mit Ereignis. NB*: Das Modell konvergiert nicht. **fett:** Interaktionstests mit einem p-Wert unter 0,05 CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; NB: nicht berechnet; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala					

Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem p-Wert des Interaktionstests

Zusammenfassende Beschreibung der Detailanalyse der Subgruppen

Für die Studie AD-1526 wurden keine signifikanten Interaktionen zwischen den Subgruppen beobachtet. Für die Studie CHRONOS wurde bei folgenden Subgruppenanalysen ein Beleg auf Interaktion festgestellt. Die Subgruppen weisen jedoch gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Alter
  - EASI 75 – CHRONOS (24 Wochen)
- Geschlecht
  - EASI 75 – CHRONOS (16 + 24 Wochen)
  - Verbesserung des Juckreizes um ≥ 4 Punkte – CHRONOS (24 Wochen)
  - SCORAD 50 – CHRONOS (16 + 24 Wochen)
  - Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte – CHRONOS (24 Wochen)
- Region
  - SCORAD 50 – CHRONOS (16 Wochen)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline
  - Veränderung der SCORAD Schlafstörung VAS – CHRONOS (16 Wochen)

Da keine endpunktübergreifende qualitative Effektmodifikation vorliegt, wird von einer Fortschreibung der Subgruppenergebnisse abgesehen.

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
Geschlecht					
CHRONOS 16 Wochen					
Männlich	62	47 (75,8)	193	54 (28,0)	8,31 [4,25; 16,24], < 0,0001 2,71 [2,09; 3,52], < 0,0001 47,83 [35,43; 60,23], < 0,0001
Weiblich	44	32 (72,7)	122	55 (45,1)	3,32 [1,55; 7,11], 0,0019 1,56 [1,20; 2,04], 0,0011 27,65 [11,80; 43,49], 0,0040
p-Wert des Interaktionstests[e]:					0,0022

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
24 Wochen					
Männlich	62	46 (74,2)	193	66 (34,2)	5,63 [2,94; 10,80] < 0,0001 2,26 [1,77; 2,89] < 0,0001 40,00 [27,21; 52,78] < 0,0001
Weiblich	44	33 (75,0)	122	65 (53,3)	2,73 [1,25; 5,95] 0,0116 1,39 [1,10; 1,76] 0,0055 21,72 [6,16; 37,28] 0,0148
p-Wert des Interaktionstests[e]: 0,0087					

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
e: p-Wert des Interaktionstests ist berechnet anhand eines statistischen Modells (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region.) Der Stratifizierungsfaktor wurde bei der gleichnamigen Subgruppe jeweils aus dem Modell entfernt.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS um ≥ 4 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
Geschlecht					
CHRONOS					
24 Wochen					
Männlich	59	39 (66,1)	182	49 (26,9)	5,42 [2,86; 10,30], < 0,0001 2,45 [1,83; 3,28], < 0,0001 39,18 [25,49; 52,87], < 0,0001
Weiblich	43	27 (62,8)	117	51 (43,6)	2,26 [1,08; 4,73], 0,0309 1,41 [1,05; 1,91], 0,0222 19,20 [2,19; 36,21], 0,0585

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
p-Wert des Interaktionstests[e]:					0,0068

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
e: p-Wert des Interaktionstests ist berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region. Der Stratifizierungsfaktor wurde bei der gleichnamigen Subgruppe jeweils aus dem Modell entfernt.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 50 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
Geschlecht					
CHRONOS					
16 Wochen					
Männlich	62	50 (80,6)	191	56 (29,3)	10,30 [5,06; 20,94], < 0,0001 2,76 [2,16; 3,53], < 0,0001 51,33 [39,56; 63,09], < 0,0001
Weiblich	43	33 (76,7)	122	59 (48,4)	3,49 [1,58; 7,72], 0,0020 1,58 [1,21; 2,06], 0,0008 28,38 [12,95; 43,81], 0,0034
p-Wert des Interaktionstests[e]:					0,0016
24 Wochen					
Männlich	62	49 (79,0)	191	62 (32,5)	8,04 [4,03; 16,04], <0,0001 2,41 [1,90; 3,06], <0,0001 46,57 [34,46; 58,69], <0,0001
Weiblich	43	33 (76,7)	122	70 (57,4)	2,44 [1,10; 5,45], 0,0289 1,35 [1,08; 1,69], 0,0085 19,37 [3,99; 34,74], 0,0303
p-Wert des Interaktionstests[e]:					0,0003

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
Region					
CHRONOS 16 Wochen					
Nord- und Süd-Amerika	35	28 (80,0)	107	44 (41,1)	5,77 [2,31; 14,43], 0,0002 1,92 [1,45; 2,55], < 0,0001 38,88 [22,68; 55,08], < 0,0001
Asien-Pazifik	27	21 (77,8)	81	29 (35,8)	6,28 [2,28; 17,33], 0,0004 2,17 [1,52; 3,10], < 0,0001 41,98 [23,14; 60,81], 0,0002
Ost-Europa	29	21 (72,4)	82	35 (42,7)	3,70 [1,45; 9,45], 0,0062 1,67 [1,20; 2,33], 0,0025 29,73 [10,26; 49,20], 0,0056
West-Europa	14	13 (92,9)	43	7 (16,3)	68,10 [7,58; 611,96], 0,0002 5,83 [2,90; 11,70], < 0,0001 76,58 [59,15; 94,01], < 0,0001
p-Wert des Interaktionstests[e]: 0,0050					

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
e: p-Wert des Interaktionstests ist berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region. Der Stratifizierungsfaktor wurde bei der gleichnamigen Subgruppe jeweils aus dem Modell entfernt.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied[b]**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert[d]**
Geschlecht					
CHRONOS 24 Wochen					
Männlich	61	52 (85,2)	188	90 (47,9)	6,41 [2,97; 13,84], < 0,0001 1,76 [1,47; 2,11], < 0,0001 37,37 [25,96; 48,78], < 0,0001
Weiblich	44	38 (86,4)	121	77 (63,6)	3,66 [1,42; 9,43], 0,0073 1,33 [1,11; 1,60], 0,0023 22,73 [9,45; 36,00], 0,0067
p-Wert des Interaktionstests[e]:					0,0016

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei AD-1526: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) und Gewicht (< 60 kg vs. ≥ 60 kg) zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
e: p-Wert des Interaktionstests ist berechnet anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region. Der Stratifizierungsfaktor wurde bei der gleichnamigen Subgruppe jeweils aus dem Modell entfernt.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; 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

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der SCORAD Schlafstörung VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full-Analysis-Set)

	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW(SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Veränderung MW(SE) [a]**	**MWD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**Hedges'g [95 %-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
Veränderung der SCORAD Schlafstörung VAS												
CHRONOS 16 Wochen												
IGA 3	53	4,94 (3,101)	49	1,48 (2,212)	- 2,80 (0,282)	168	4,14 (3,160)	153	2,03 (2,629)	- 2,08 (0,163)	- 0,71 [-1,328; - 0,101], 0,0225	- 0,369 [- 0,686; - 0,052]
IGA 4	53	6,27 (3,081)	50	0,89 (1,499)	- 4,79 (0,303)	147	5,79 (3,164)	137	2,69 (2,915)	- 2,91 (0,182)	- 1,88 [-2,566; - 1,185], < 0,0001	- 0,866 [-1,185; - 0,548]
										p-Wert des Interaktionstests[c]:	0,0247	

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use) aus einem ANCOVA-Modell mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI und p-Wert berechnet mithilfe der Behandlungsdifferenz basierend auf ein ANCOVA Model mit der Messung zu Baseline als Kovariable und der Behandlung und Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region als fixe Parameter.
c: p-Wert des Interaktionstests ist berechnet anhand eines statistischen Modells, Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region. Der Stratifizierungsfaktor wurde bei der gleichnamigen Subgruppe jeweils aus dem Modell entfernt.
BKGRD: Hintergrundtherapie (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

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 werden die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse aus der Studie AD-1526 mit jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis dargestellt.

Mortalität

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

Morbidität

EASI – EASI 75 (≥ 75 % Verbesserung des EASI Index Scores)

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Relatives Risiko [RR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 2,89 [1,66; 5,01]; p-Wert: < 0,0002). Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95 %-KI]: 2,40 [1,45; 3,96]; p-Wert: 0,0006).

EASI – EASI 90 (≥ 90 % Verbesserung des EASI Index Scores)

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des EASI 90 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95 %-KI]: 6,44 [1,99; 20,84]; p-Wert: 0,0019). Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95 %-KI]: 5,18 [1,85; 14,51]; p-Wert: 0,0017).

Juckreiz – Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte)

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Juckreizreduktion (Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95 %-KI]: 2,76 [1,62; 4,70]; p-Wert: 0,0002). Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95 %-KI]: 2,60 [1,55; 4,34]; p-Wert: 0,0003).

Juckreiz – Veränderung der Peak Pruritus NRS

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich der Veränderung des Juckreizes – Peak Pruritus NRS ein statistisch signifikanter (Mittelwertdifferenz [MWD] [95 %-KI]: - 2,07 [- 2,75; - 1,39]; p-Wert: < 0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95 %-KI]: - 0,942 [- 1,25; - 0,64]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der

Therapie mit Dupilumab zu beobachten (MWD [95 %-KI]: - 2,22 [- 2,95; - 1,49]; p-Wert: < 0,0001; Hedges' g [95 %-KI]: - 1,03 [- 1,40; - 0,67]).

SCORAD – SCORAD 50 (≥ 50 % Verbesserung des SCORAD Scores)

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des SCORAD 50 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95 %-KI]: 3,02 [1,79; 5,10]; p-Wert: < 0,0001). Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95 %-KI]: 2,66 [1,62; 4,34]; p-Wert: < 0,0001).

SCORAD – SCORAD 75 (≥ 75 % Verbesserung des SCORAD Scores)

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des SCORAD 75 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95 %-KI]: 3,41 [1,16; 9,99]; p-Wert: 0,0255). Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95 %-KI]: 3,52 [1,36; 9,11]; p-Wert: 0,0093).

SCORAD – SCORAD 90 (≥ 90 % Verbesserung des SCORAD Scores)

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des SCORAD 90 kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95 %-KI]: 2,07 [0,19; 22,43]; p-Wert: 0,5483). Dementsprechend wurden die Daten zu Woche 16 nicht auf Woche 24 fortgeschriebenen.

POEM – Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM ≥ 6 Punkte

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95 %-KI]: 2,08 [1,53; 2,83]; p-Wert: < 0,0001). Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (RR [95 %-KI]: 1,90 [1,42; 2,55]; p-Wert: <0,0001).

POEM – Veränderung des POEM

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich der Veränderung des POEM ein statistisch signifikanter (MWD [95 %-KI]: - 5,28 [- 7,39; - 3,17]; p-Wert: < 0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95 %-KI]: - 0,769 [- 1,08; - 0,46]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (MWD [95 %-KI]: - 5,21 [- 7,43; - 2,99]; p-Wert: < 0,0001; Hedges' g [95 %-KI]: - 0,73 [- 1,05; - 0,41]).

Schlafstörungen – Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich der Veränderung der Schlafstörungen ein statistisch signifikanter (MWD [95 %-KI]: - 1,52 [- 2,35; - 0,70]; p-Wert: 0,0003) und klinisch relevanter (Hedges' g [95 %-KI]: - 0,566 [- 0,87; - 0,26]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter aber nicht mehr klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (MWD [95 %-KI]: - 1,28 [- 2,09; - 0,47]; p-Wert: 0,0020; Hedges' g [95 %-KI]: - 0,49 [- 0,81; - 0,17]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CDLQI – Anteil der Patienten mit CDLQI 0 oder 1

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem CDLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (RR [95 %-KI]: 3,39 [1,44; 8,01]; p-Wert: 0,0053). Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist der statistisch signifikante Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab beim RR nicht mehr vorhanden (RR [95 %-KI]: 2,18 [0,99; 4,76]; p-Wert: 0,0516). OR und RD zeigen weiterhin einen signifikanten Behandlungsunterschied.

CDLQI – Veränderung des CDLQI

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht hinsichtlich der Veränderung des CDLQI ein statistisch signifikanter (MWD [95 %-KI]: - 2,82 [- 4,21; - 1,43]; p-Wert: < 0,0001) und klinisch relevanter (Hedges' g [95 %-KI]: - 0,622 [- 0,93; - 0,32]) Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zur fortgeschriebenen Woche 24 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter aber nicht mehr klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten (MWD [95 %-KI]: - 2,71 [- 4,59; - 0,83]; p-Wert: 0,0047; Hedges' g [95 %-KI]: - 0,45 [- 0,77; - 0,13]).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,86; 1,25]; p-Wert: 0,7109). Auch bei den Erwachsenen zeigt sich weder zu Woche 16, noch zu Woche 24 ein signifikanter Behandlungsunterschied. Von einer Fortschreibung der Daten der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 wird daher abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad mild zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,68 [0,41; 1,11]; p-Wert: 0,1249). Bei den Erwachsenen zeigt sich zwar zu Woche 16 und zu Woche 24 ein signifikanter Behandlungsunterschied. Da jedoch bei den unerwünschten Ereignissen von mildem Schweregrad bei den Jugendlichen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied und keine homogene Datenlage vorliegen, wird auf eine Fortschreibung verzichtet.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad moderat zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 1,35 [0,93; 1,95]; p-Wert: 0,1122). Auch bei den Erwachsenen zeigt sich weder zu Woche 16, noch zu Woche 24 ein signifikanter Behandlungsunterschied. Von einer Fortschreibung der Daten der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 wird daher abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 2,07 [0,19; 22,69]; p-Wert: 0,5490). Auch bei den Erwachsenen

zeigt sich weder zu Woche 16, noch zu Woche 24 ein signifikanter Behandlungsunterschied. Von einer Fortschreibung der Daten der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 wird daher abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,35 [0,01; 8,36]; p-Wert: 0,5132). Auch bei den Erwachsenen zeigt sich weder zu Woche 16, noch zu Woche 24 ein signifikanter Behandlungsunterschied. Von einer Fortschreibung der Daten der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 wird daher abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Bei Jugendlichen zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch führen zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,35 [0,01; 8,36]; p-Wert: 0,5132). Bei den Erwachsenen zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zu Woche 24. Jedoch zeigen die fortgeschriebenen Daten weiterhin keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede bei Jugendlichen zu Woche 24.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei Jugendlichen zu Woche 16 bestehen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bei den Erwachsenen zeigten sich weder zu Woche 16 noch zu Woche 24 statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Von einer Fortschreibung der Daten der Jugendlichen von Woche 16 auf Woche 24 wird abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens ≥ 10 % Patienten in einer Behandlungsgruppen nach SOC und PT

Bei Jugendlichen zu Woche 16 bestehen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT lediglich in dem SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*. Diese scheinen jedoch nicht im Zusammenhang mit der Dupilumab-Behandlung zu stehen. Bei den Erwachsenen sind zum Teil statistisch signifikante Ergebnisse zu Woche 16 und/oder zu Woche 24 zu beobachten, jedoch zeigen die fortgeschriebenen Daten weiterhin keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede bei Jugendlichen zu Woche 24.

Subgruppenanalyse

Die bei der Studie AD-1526 durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten keine signifikante Effektmodifikation.

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526)

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		Woche 16	**Woche 24***
Mortalität			
UE mit Todesfolge	OR	- [-; -], -	-[1]
	RR	- [-; -], -	
	RD	0,00 [-2,31; 2,31], 1,000	
Morbidität			
EASI			
EASI 75	OR	4,66 [2,22; 9,78], < 0,0001	3,55 [1,77; 7,11], 0,0004
	RR	2,89 [1,66; 5,01], 0,0002	2,40 [1,45; 3,96], 0,0006
	RD	29,83 [16,62; 43,04], < 0,0001	26,30 [12,69; 39,90], 0,0002
EASI 90	OR	8,52 [2,39; 30,41], 0,0010	6,53 [2,12; 20,09], 0,0011
	RR	6,44 [1,99; 20,84], 0,0019	5,18 [1,85; 14,51], 0,0017
	RD	19,64 [9,70; 29,58], 0,0002	19,68 [9,36; 30,01], 0,0002
Juckreiz - Peak Pruritus NRS			
Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	OR	4,18 [2,03; 8,61], 0,0001	3,97 [1,96; 8,06], 0,0001
	RR	2,76 [1,62; 4,70], 0,0002	2,60 [1,55; 4,34], 0,0003
	RD	28,46 [15,06; 41,85], < 0,0001	28,48 [14,94; 42,03], < 0,0001
Veränderung Peak Pruritus NRS	MWD	-2,07 [-2,75; -1,39], < 0,0001	-2,22 [-2,95; -1,49], < 0,0001
	H´g	-0,942 [-1,25; -0,64]	-1,03 [-1,40; -0,67]
SCORAD			
SCORAD 50	OR	5,38 [2,61; 11,08], < 0,0001	4,31 [2,15; 8,64], < 0,0001
	RR	3,02 [1,79; 5,10], < 0,0001	2,66 [1,62; 4,34], < 0,0001
	RD	34,75 [21,36; 48,14], < 0,0001	31,18 [17,53; 44,82], < 0,0001
SCORAD 75	OR	3,83 [1,19; 12,32], 0,0245	4,18 [1,47; 11,95], 0,0075
	RR	3,41 [1,16; 9,99], 0,0255	3,52 [1,36; 9,11], 0,0093
	RD	11,15 [2,05; 20,25], 0,0189	14,85 [4,75; 24,95], 0,0040
SCORAD 90	OR	2,10 [0,19; 23,64], 0,5476	-[1]
	RR	2,07 [0,19; 22,43], 0,5483	
	RD	1,26 [-2,79; 5,31], 0,5451	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		Woche 16	**Woche 24***
POEM			
POEM ≥ 6 Punkte	OR	5,89 [2,95; 11,76], < 0,0001	4,70 [2,41; 9,17], < 0,0001
	RR	2,08 [1,53; 2,83], < 0,0001	1,90 [1,42; 2,55], < 0,0001
	RD	39,47 [25,57; 53,37], < 0,0001	35,85 [21,81; 49,90], < 0,0001
Veränderung des POEM	MWD	-5,28 [-7,39; -3,17], < 0,0001	-5,21 [-7,43; -2,99], < 0,0001
	H´g	-0,769 [-1,08; -0,46]	-0,73 [-1,05; -0,41]
Schlafstörungen			
Schlafstörung VAS des SCORAD	MWD	-1,52 [-2,35; -0,70]; 0,0003	-1,28 [-2,09; -0,47]; 0,0020
	H´g	-0,566 [-0,87; -0,26]	-0,49 [-0,81; -0,17]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
CDLQI			
CDLQI 0-1	OR	4,24 [1,60; 11,21], 0,0037	2,48 [1,01; 6,13], 0,0483
	RR	3,39 [1,44; 8,01], 0,0053	2,18 [0,99; 4,76], 0,0516
	RD	17,25 [6,44; 28,05], 0,0024	11,21 [0,42; 22,00], 0,0417
Veränderung des CDLQI	MWD	-2,82 [-4,21; -1,43], < 0,0001	-2,71 [-4,59; -0,83], 0,0047
	H´g	-0,622 [-0,93; -0,32]	-0,45 [-0,77; -0,13]
Sicherheit			
Gesamtrate aller UE	OR	1,14 [0,58; 2,24], 0,7110	-[1]
	RR	1,04 [0,86; 1,25], 0,7109	
	RD	2,58 [-11,12; 16,28], 0,7107	
UE nach Schweregrad - mild	OR	0,58 [0,29; 1,15], 0,1212	-[1]
	RR	0,68 [0,41; 1,11], 0,1249	
	RD	-10,95 [-24,61; 2,72], 0,1160	
UE nach Schweregrad - moderat	OR	1,66 [0,89; 3,10], 0,1098	-[1]
	RR	1,35 [0,93; 1,95], 0,1122	
	RD	12,27 [-2,64; 27,17], 0,1063	
UE nach Schweregrad - schwer	OR	2,10 [0,18; 23,90], 0,5484	-[1]
	RR	2,07 [0,19; 22,69], 0,5490	
	RD	1,26 [-2,81; 5,33], 0,5418	
SUE	OR	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124	-[1]
	RR	0,35 [0,01; 8,36], 0,5132	
	RD	-1,14 [-4,37; 2,09], 0,4883	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		Woche 16	**Woche 24***
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124	0,20 [0,01; 4,28], 0,3049
	RR	0,35 [0,01; 8,36], 0,5132	0,21 [0,01; 4,25], 0,3072
	RD	-1,14 [-4,37; 2,09], 0,4883	-2,31 [-6,23; 1,62], 0,2494
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Überempfind-lichkeits-reaktionen	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	-[1]
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854	
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646	
Suizidales Verhalten	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	-[1]
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854	
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646	
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class			
Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,83 [0,63; 5,31], 0,2661	1,91 [0,71; 5,12], 0,1985
	RR	1,73 [0,65; 4,56], 0,2682	1,78 [0,74; 4,29], 0,2011
	RD	5,14 [-3,84; 14,11], 0,2609	6,40 [-3,23; 16,03], 0,1927
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	0,97 [0,52; 1,79], 0,9169	-[1]
	RR	0,98 [0,70; 1,38], 0,9169	
	RD	-0,80 [-15,95; 14,34], 0,9169	
Verletzung, Vergiftung und Komplikationen[2]	OR	5,12 [1,06; 24,64], 0,0419	-[1]
	RR	4,66 [1,03; 21,10], 0,0455	
	RD	8,62 [1,09; 16,15], 0,0250	
Erkrankungen des Nervensystems	OR	1,04 [0,44; 2,49], 0,9243	-[1]
	RR	1,04 [0,49; 2,18], 0,9243	
	RD	0,52 [-10,18; 11,21], 0,9243	
Erkrankungen Atemwege, Brustraums und Media.	OR	0,52 [0,19; 1,38], 0,1855	-[1]
	RR	0,56 [0,23; 1,33], 0,1888	
	RD	-6,76 [-16,56; 3,04], 0,1757	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	OR	0,88 [0,45; 1,73], 0,7190	0,90 [0,48; 1,70], 0,7534
	RR	0,92 [0,57; 1,47], 0,7192	0,94 [0,62; 1,41], 0,7536
	RD	-2,54 [-16,41; 11,33], 0,7187	-2,32 [-16,82; 12,17], 0,7533
Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term			
Dermatitis atopisch	OR	0,68 [0,32; 1,44], 0,3161	0,68 [0,34; 1,36], 0,2813
	RR	0,74 [0,41; 1,34], 0,3183	0,76 [0,46; 1,26], 0,2838
	RD	-6,41 [-18,89; 6,06], 0,3122	-7,42 [-20,81; 5,97], 0,2777

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		Woche 16	**Woche 24***
Konjunktivitis oder Blepharitis	OR	1,73 [0,54; 5,56], 0,3559	1,62 [0,55; 4,78], 0,3797
	RR	1,66 [0,56; 4,89], 0,3574	1,55 [0,58; 4,17], 0,3810
	RD	3,87 [-4,31; 12,05], 0,3519	3,92 [-4,77; 12,60], 0,3767

*Fortgeschriebene Daten zu Woche 24: Für jeden Behandlungsarm und jeden Endpunkt wird die prozentuale Veränderung von Woche 16 zu Woche 24 in der Studie CHRONOS ermittelt und auf die jeweiligen Werte der Studie AD-1526 zu Woche 16 übertragen. Die daraus resultierenden Werte für Jugendliche zu Woche 24 werden genutzt um die jeweiligen Effektschätzer zu ermitteln (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2).

-[1]: Im Falle von nicht signifikanten Ergebnissen bei Jugendlichen zu Woche 16 wird von einer Fortschreibung abgesehen. Bei den Sicherheitsendpunkten wird auch dann fortgeschrieben, wenn signifikante Ergebnisse bei den Erwachsenen zu Woche 24 vorliegen.

[2]: Die UE nach SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* scheinen nicht im Zusammenhang mit der Dupilumab-Behandlung zu stehen.

CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; Media: Mediastinums; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-90: 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

Nicht zutreffend.

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.**

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

Tabelle 4-91: 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 4-92: 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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-93: 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 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

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

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

Tabelle 4-95: 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 4-96: 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 4-97: 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*

4.3.2.3.1.1 **Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Tabelle 4-98: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)[1]**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
R668-AD-1434	Ja	Ja	Laufend	Behandlung bis zur Zulassung*, 12 Wochen Follow-up	Dupilumab 300 mg Q4W (gewichtsunabhängig) Möglichkeit der Hochtitration für Patienten ≥ 60 kg auf 300 mg Q2W bzw. für Patienten < 60 kg auf 200 mg Q2W
JPRN-UMIN000032807 Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use	Nein	Ja	Laufend	2 Jahre Behandlung	Dupilumab 300 mg Q2W

1: Teil des Moduls 5 des Zulassungsdossiers für die Anwendungsgebietserweiterung

* Die Behandlung wird bis zur Zulassung von Dupilumab in der entsprechenden Altersgruppe und in dem entsprechenden Land/der Region fortgesetzt (für Details zur Behandlungsdauer der eingeschlossenen Patienten siehe Tabelle 4-109).

Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 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.

Stand der Information ist der 28. Juni 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-98 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
JPRN-UMIN000032807 Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use	Keine Ergebnisse verfügbar (A7)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

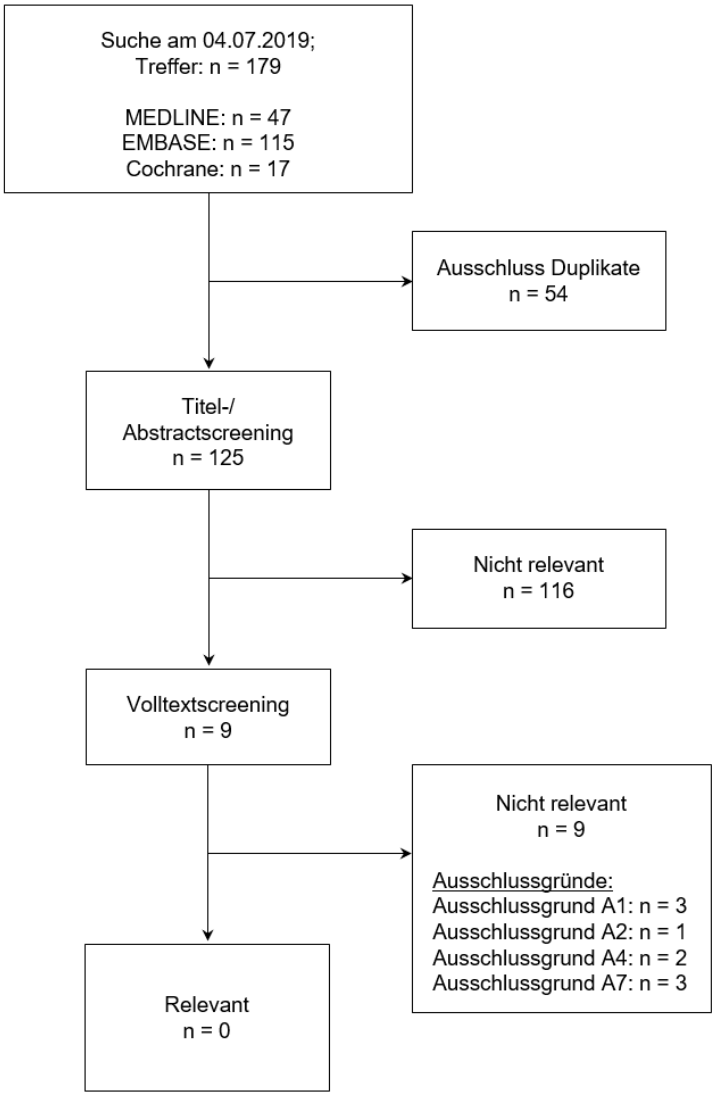

Abbildung 19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 04. Juli 2019 hat insgesamt 179 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 54 Treffer als Dubletten identifiziert. 116 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden neun Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Drei Publikationen haben keine jugendlichen Patienten eingeschlossen. Bei einer Publikation handelt es sich um eine nicht zulassungskonforme Behandlung mit Dupilumab. Zwei Publikationen wurden aufgrund fehlender patientenrelevanter Endpunkte ausgeschlossen. Drei weitere Publikationen wurden aufgrund des Publikationstyps ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C).

Es wurden bei der bibliographischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevanten Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet für Dupilumab identifiziert.

4.3.2.3.1.3 **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 4-11) 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 4-100: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 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-1434	Clinicaltrials.gov [69] ICTRP [70] EU-CTR [71] PharmNet.Bund [72]	Ja	Nein	laufend
R668-AD-1526	Clinicaltrials.gov [61] EU-CTR [62] ICTRP [63]	Ja	Nein	abgeschlossen
JPRN-UMIN000032807 Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use	ICTRP [73]	Ja	Nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

Die Studie R668-AD-1526 wird als RCT im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Im Gegensatz zur noch laufenden Registerstudie JPRN-UMIN000032807 liegen für die offene Verlängerungsstudie R668-AD-1434 Datenschnitte vom April und Dezember 2018 vor. Daher wird diese Studie (AD-1434) im vorliegenden Nutzendossier zur Unterstützung der Ergebnisse aus der RCT AD-1526 (Abschnitt 4.3.1.3) dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-100 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 28. Juni 2019.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 0 und 4.3.2.3.1.3) 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 4.1 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 4-101: Studienpool – weitere Untersuchungen 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])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
R668-AD-1434	Ja	Ja	Nein	Ja [74]	Ja [69-72]	Nein
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 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 4.1 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Tabelle 4-102: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen 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**
AD-1434	Multizentrische, multinationale, offene Verlängerungsstudie der Phase III	Jugendliche Patienten von ≥ 12 - < 18 Jahren* mit mittelschwerer bis schwerer AD, die an der Studie AD-1412, AD-1526 oder AD-1607 teilgenommen haben	Anfangsdosierung: Dupilumab 300 mg Q4W (gewichtsunabhängig) (n = 299) Hochtitration auf Q2W Dosierung nach 16 Wochen Behandlung oder als Rescue-Therapie: Dupilumab 300 mg für Patienten ≥ 60 kg und 200 mg für Patienten < 60 kg Q2W (n = 205)	Screeningphase: 4 Wochen Behandlungsphase: bis zur Zulassung** Follow-up-Phase: 12 Wochen	Studienzentren in Amerika, Kanada, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Polen und UK Start: 10/2015 Studie noch nicht abgeschlossen	Primärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: EASI IGA BSA SCORAD SCORAD VAS Schlafstörungen CDLQI

*Die Studienpopulation der AD-1434 umfasst pädiatrische Patienten von 6 Monate bis < 18 Jahren. Für die aktuelle Zulassungserweiterung und für das vorliegende Nutzendossier werden nur jugendliche Patienten ausgewertet.

** Die Behandlung wird bis zur Zulassung von Dupilumab in der entsprechenden Altersgruppe und in dem entsprechenden Land/Region fortgesetzt.

AD: Atopische Dermatitis; BSA: Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; Q4W: Einmal alle vier Wochen; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; UK: Vereinigtes Königreich; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-103: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Dupilumab Q4W + BKGRD ± Rescue**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AD-1434	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q4W 300 mg Dupilumab subkutan (gewichtsunabhängig)	Anfangsdosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q4W 300 mg Dupilumab subkutan (gewichtsunabhängig) Hochtitration auf Q2W bei unzureichender klinischer Response zu Woche 16 oder zuvor als Rescue-Therapie Patienten ≥ 60 kg: Q2W 300 mg Dupilumab subkutan Patienten < 60 kg: Q2W 200 mg Dupilumab subkutan	<u>Hintergrundtherapie:</u> Ab mind. 7 Tage vor der Randomisierung Anwendung von rückfettenden und feuchtigkeitsbindenden Mitteln (Emollentien) BID <u>Rescue-Therapie:</u> Wenn medizinisch notwendig, wurde nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie mit moderaten bis stark wirksamen topischen TCS und TCI initiiert. Wenn nach 7 Tagen keine angemessene Verbesserung auftrat, wurde mit systemischen Therapien eskaliert. Patienten auf Q4W Dosierung konnten zunächst auf Q2W hochtitiriert werden. Anwendungen von systemischen Therapien, wie OCS und systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel, führten zur Behandlungsunterbrechung.

BID: Zweimal täglich; BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen: TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide

Tabelle 4-104: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Baseline-Charakteristika zum Studienbeginn der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607])

Studie	**N**	**Alter (Jahre) MW (SD)**	**Geschlecht w / m (%)**	**Rasse n (%) weiß / andere[a] (%)**	**Geografische Region n (%) Nordamerika / Osteuropa / Westeuropa**	**Dauer der AD (Jahre) MW (SD) / Median**
AD-1434						
Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren	299	14,7 (1,68)	130 (43,5) / 169 (56,5)	208 (69,6) / 91 (30,4)	269 (90,0) / 18 (6,0) / 12 (4,0)	12,5 (3,18) / 13
Studie Gruppe	**N**	**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**
AD-1434						
Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren	299	34,38 (14,29) / 30,55	7,4 (1,76) / 7,6	54,3 (23,31) / 51,0	69,6 (13,58) / 68,6	139 (46,5) / 160 (53,5)

a: Schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere, unbekannt
*In der Studie AD-1607 wurde der SCORAD nicht erhoben. Dementsprechend liegen für Patienten aus der AD-1607 keine Baseline-Werte vor.
m: Männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; w: Weiblich

Tabelle 4-105: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte zum Studienbeginn der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607], AD-1434 [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
Erkrankungen des atopischen Formenkreises	
AD-1434	N = 299
Atopische Dermatitis	299 (100,0)
Andere Allergien	204 (68,2)
Allergische Rhinitis	188 (62,9)
Asthma	150 (50,2)
Nahrungsmittelallergie	173 (57,9)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	68 (22,7)
Nesselsucht	72 (24,1)
Chronische Rhinosinusitis	18 (6,0)
Nasale Polypen	5 (1,7)
Eosinophile Ösophagitis	1 (0,3)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten	

Tabelle 4-106: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapien, AD-1434, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
Vortherapien	
AD-1434	N = 299
Topische Vortherapie	
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	76 (25,4)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	152 (50,8)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	100 (33,4)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	41 (13,7)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[a]	64 (21,4)
Systemische Vortherapie	
Glukokortikosteroide	41 (13,7)
Calcineurininhibitoren[b]	16 (5,4)
Andere Immunsuppressiva[c]	10 (3,3)
Selektive Immunsuppressiva[d]	3 (1,0)
Interleukin Inhibitoren[e]	1 (0,3)

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
Medizinische Prozeduren	
UV-Lichttherapie	7 (2,3)
Phototherapie	1 (0,3)
Balneotherapie	4 (1,3)

a: Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören, enthalten u. a. topische Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus)
b: Beinhaltet Ciclosporin
c: Beinhaltet Methotrexat und Azathioprin
d: Beinhaltet Mycophenolat
e: Beinhaltet Ustekinumab
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett

Tabelle 4-107: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie; AD-1434, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie[1]	
AD-1434	N = 299
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	295 (98,7)
Antihistaminika für systemische Anwendung	227 (75,9)
Therapien für obstruktive Atemwegserkrankungen	145 (48,5)
Emollentien und Hautschutzmittel*	136 (45,5)
Topische Begleittherapie	227 (75,9)
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	70 (23,4)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	143 (47,8)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	100 (33,4)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	27 (9,0)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[a]	57 (19,1)
Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung	76 (25,4)
Analgetika	80 (26,8)
Antiinflammatorische and antirheumatische Mittel	90 (30,1)
Nasalpräparate	63 (21,1)
Systemische Glukokortikosteroide	18 (6,0)
Interleukin-Inhibitoren	3 (1,0)

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
1: Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. Aufgrund dessen können sich Begleit- und Rescue-Therapien zum Teil überlappen. *zusätzlich zur Basistherapie (enthalten zusätzliche Wirkstoffe wie Weichparaffin, Zink, Carbamid, Salicylsäure) a: Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören, enthalten u. a. topische Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus) n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett	

Tabelle 4-108: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie, AD-1434, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
Rescue-Therapien[1]	
AD-1434	N = 299
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	30 (10,0)
Topische Rescue-Therapie	
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[a]	13 (4,3)
Systemische Rescue-Therapie	
Glukokortikosteroide	17 (5,7)
Interleukin-Inhibitoren	3 (1,0)
1: Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. a: Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören, enthalten u. a. topische Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus) n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett	

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kummulative Behandlungsdauer unabhängig von der Dosierung und nach Hochtitration auf Q2W, AD-1434, [Safety-Analysis-Set])

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren**	
Kummulative Behandlungsdauer	**Dosierungsunabhängig**	**Hochtitration auf Q2W**
AD-1434	N = 299	N = 205
≥ 1 Woche	299	205
≥ 4 Woche	299	204
≥ 16 Woche	296	179
≥ 26 Woche	281	143
≥ 52 Woche	109	16
≥ 78 Woche	30	0
≥ 104 Woche	28	0

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren**	
≥ 130 Woche	21	0
≥ 156 Woche	0	0
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten		

Im vorliegenden Nutzendossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte von den 205 Patienten, die auf die zulasssungskonforme Dosierung Q2W hochtitriert wurden, dargestellt.

4.3.2.3.2.1 **Beschreibung der Studien**

AD-1434

Die AD-1434 ist eine laufende, offene, einarmige Verlängerungsstudie der Phase III zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Dupilumab bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis. Für die aktuelle Zulassungserweiterung und für das vorliegende Nutzendossier wurden nur jugendliche Patienten von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD in die Auswertung eingeschlossen.

Studienpopulation

Grundsätzlich erfolgte die Selektion der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. Rekrutiert wurden Patienten aus einer der vorherigen klinischen Studien:

- R668-AD-1412 (Phase IIa-Studie bei Patienten von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit AD)
- R668-AD-1526 (Randomisierte, placebokontrollierte verblindete Phase III-Studie bei Patienten von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit moderater bis schwerer AD [siehe Abschnitt 4.3.1])
- R668-AD-1607 (Phase I-Studie für die Verwendung eines Autoinjektors zur Applikation von Dupilumab bei Patienten ab 12 Jahren mit AD)

Nach Beendigung der Behandlungsphase der Studien AD-1412, AD-1607 und AD-1524 stand es den Patienten frei, an der Verlängerungsstudie AD-1434 teilzunehmen. Andernfalls wurden die Patienten für 12 Wochen nachbeobachtet.

Bis zum Datenschnitt vom Dezember 2018 wurden insgesamt 299 jugendliche Patienten von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patientenpopulationen betrug 14,7 Jahre. Die Patienten waren vorwiegend männlich (56,5 %) und kaukasischer Abstammung (69,6 %).

Studiendauer

Die Studie bestand aus einer vierwöchigen Screening-Phase, einer Behandlungsphase, die bis zur Zulassung von Dupilumab in dem entsprechenden Land/der Region anhielt und einer 12-wöchigen Follow-up-Phase.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer erhielten zu Beginn der Studie alle vier Wochen (Q4W) gewichtsunabhängig eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab subkutan. Als Anfangsdosis wurden einmalig 600 mg

Dupilumab subkutan verabreicht. Beginnend zu Tag -7 vor dem Behandlungsbeginn mussten alle Patienten zweimal täglich Emollentien als Hintergrundtherapie verwenden. Der jeweilige Prüfarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen der Begleit- und Rescue-Therapie vornehmen. Jegliche Anpassungen wurden dokumentiert.

Bei unzureichender klinischer Verbesserung der AD-Symptomatik unter der Q4W Dosierung konnten die Patienten ab Woche 16 auf Q2W hochtitriert werden. Zusätzlich bestand unabhängig von der Behandlungszeit die Möglichkeit auf Q2W hochzutitrieren, wenn eine medizinische Notwendigkeit für eine systemische Rescue-Therapie bestand.

Für die frühe Nutzenbewertung von Dupilumab werden für alle Wirksamkeitsendpunkte nur Patienten ausgewertet, die auf die zulassungskonforme Q2W Dosierung hochtitriert wurden (N = 205). Für die Langzeitsicherheit von Dupilumab werden die unerwünschten Ereignisse aller jugendlichen Patienten unabhängig von der Dosierung und der Behandlungszeit dargestellt (N = 299).

Kontrollgruppe

Bei der AD-1434 handelt es sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie ohne Kontrollgruppe.

Endpunkte

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Darüber hinaus werden alle 12 Wochen die Verbesserung des EASI, SCORAD und der Schlaflosigkeit erhoben. Die Lebensqualität wird mithilfe des CDLQI alle 24 Wochen erfasst.

Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte werden nur Patienten eingeschlossen, die auf die zulassungskonforme Q2W Dosierung hochtitriert wurden (N = 205). Laut Studienprotokoll konnte bei unzureichender klinischer Response zu Woche 16 von Q4W auf Q2W hochtitriert werden. Daher wurde Woche 16 auf 0 gesetzt und alle folgenden Wochen als Behandlungswochen unter Q2W gezählt. Tabelle 4-110 illustriert dieses Vorgehen und die daraus resultierenden Behandlungswochen unter Q2W mit Visiten in den Studienzentren. Nachfolgend werden daher immer die Patienten (N1) dargestellt, die zur Visite im Studienzentrum in Woche 12, 24 oder 36 nach Hochtitration waren.

Tabelle 4-110: Behandlungswochen mit Visiten in den Studienzentren (AD-1434)

Behandlungswochen unter Q4W	**Wirksamkeitsendpunkt**		**Behandlungswochen unter Q2W***
	EASI, SCORAD	**CDLQI**	
Baseline-Visite	X	X	
Woche 4	X	X	
Woche 16	X		Woche 0
Woche 28	X	X	Woche 12
Woche 40	X		Woche 24
Woche 52	X	X	Woche 36
Woche 64	X		Woche 44
Woche 76	X	X	Woche 56

Behandlungswochen unter Q4W	**Wirksamkeitsendpunkt**		**Behandlungswochen unter Q2W***
	EASI, SCORAD	**CDLQI**	
*Laut Studienprotokoll konnte bei unzureichender klinischer Response von Q4W auf Q2W Dosierung hochtitriert werden. Daher wurde Woche 16 auf Woche 0 gesetzt. X markiert die Wochen, an denen die Wirksamkeitsendpunkte in den Studienzentren erhoben wurden. CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; Q4W: Einmal alle vier Wochen; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis			

Auswertung der Sicherheitsendpunkte

Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte werden alle jugendlichen Patienten, die zum Datenschnitt im Dezember 2018 in der Verlängerungsstudie eingeschlossen waren, unabhängig von der Behandlungsdauer oder der Dosierung ausgewertet (N = 299).

4.3.2.3.2.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das dargestellte Patientenkollektiv der Studie AD-1434 entspricht unter Hochtitration auf Q2W der für Deutschland zulassungskonformen Dosierung von Dupilumab.

Die Studie AD-1434 wurde in Zentren in Nordamerika, Ost- und Westeuropa durchgeführt. Insgesamt war die Mehrzahl der Patienten kaukasisch (69,6 %), so dass eine gute Übertragbarkeit auf die deutsche Bevölkerung angenommen werden kann. Die Patientencharakteristika der Studienteilnehmer sprechen hinsichtlich demographischer Parameter ebenfalls für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Art und Anzahl der Vortherapien und der Rescue-Therapien, welche die Patienten in der Studie erhalten haben, decken das in Deutschland übliche Spektrum der medizinischen Versorgung ab und entsprechen einer leitliniengerechten Anwendung [2]. Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AD-1434 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.3.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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.

Tabelle 4-111: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
AD-1434	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	-*

* Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene ist ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AD-1434

Die AD-1434 ist eine offene, einarmige Verlängerungsstudie der Phase III zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Dupilumab bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis. Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns wurde keine Randomisierung oder Verblindung vorgenommen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig, und es liegen auch keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Jedoch muss bei diesem Studiendesign grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: EASI	Morbidität: SCORAD	Morbidität: Schlafstörungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CDLQI	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse
AD-1434	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EASI: Eczema Area and Severity Index; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index

4.3.2.3.3.1 **Mortalität – weitere Untersuchungen**

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

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.

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AD-1434	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen).

Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1434	-*	Nein	Nein	Ja	Ja	-*

* Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene und der Ergebnisse des Endpunkts sind ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.

ITT: Intention to treat

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.

Langzeitsicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set)

Studie	Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	N = 299
UE mit Todesfolge	0 (0,0)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse

AD-1434

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

4.3.2.3.3.2 **Morbidität: EASI – weitere Untersuchungen**

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

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.

Tabelle 4-116: Operationalisierung von Morbidität: EASI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AD-1434	Der EASI ist ein Index zur Ermittlung der Krankheitsschwere, mit dem flächenhaftes Ausmaß (< 10 %, 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, Exkoriation 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. • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607]) erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 90 (90 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607]) erreichen Der EASI wurde alle 12 Wochen erhoben.
EASI: Eczema Area and Severity Index	

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1434	-*	Nein	Nein	Ja	Ja	-*
* Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene und der Ergebnisse des Endpunkts sind ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen. ITT: Intention to treat						

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.

4.3.2.3.3.2.1 EASI 75

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]** **n / N1 (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W	205
Behandlungswochen unter Q2W:	
12 Wochen	117 / 195 (60,0)
24 Wochen	88 / 139 (63,3)
36 Wochen	56 / 74 (75,7)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde der Anteil der Responder (n) in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12, 24 bzw. 36 unter Q2W Dosierung vorlagen.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen 60,0 % der jugendlichen Patienten den EASI 75, zu Woche 24 sind es 63,3 % und zu Woche 36 75,7 %.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.2.2 EASI 90

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]** **n / N1 (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W	205
Behandlungswochen unter Q2W:	
12 Wochen	38 / 195 (19,5)
24 Wochen	47 / 139 (33,8)
36 Wochen	37 / 74 (50,0)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde der Anteil der Responder (n) in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12, 24 bzw. 36 unter Q2W Dosierung vorlagen.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen 19,5 % der jugendlichen Patienten den EASI 90, zu Woche 24 sind es 33,8 % und zu Woche 36 50,0 %.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.3 Morbidität: SCORAD – weitere Untersuchungen

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

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.

Tabelle 4-120: Operationalisierung von Morbidität: SCORAD – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AD-1434	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, Exkoriation, 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. • Anteil der Patienten, welche den SCORAD 50 (50 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607]) erreichen • Anteil der Patienten, welche den SCORAD 75 (75 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607]) erreichen • Anteil der Patienten, welche den SCORAD 90 (90 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert der vorherigen Studie [AD-1412, AD-1526, AD-1607]) erreichen Der SCORAD wurde alle 12 Wochen erhoben.
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; VAS: Visuelle Analogskala	

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1434	-*	Nein	Nein	Ja	Ja	-*

* Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene und der Ergebnisse des Endpunkts sind ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.

ITT: Intention to treat

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.

4.3.2.3.3.3.1 SCORAD 50

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 50 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]** **n / N1 (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W	205
Behandlungswochen unter Q2W:	
12 Wochen	105 / 165 (63,6)
24 Wochen	75 / 114 (65,8)
36 Wochen	40 / 57 (70,2)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde der Anteil der Responder (n) in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12, 24 bzw. 36 unter Q2W vorlagen. In einer der vorherigen Studien (Studie AD-1607) wurde der SCORAD nicht erhoben.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen 63,6 % der jugendlichen Patienten den SCORAD 50, zu Woche 24 sind es 65,8 % und zu Woche 36 70,2 %.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.3.2 SCORAD 75

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]** **n / N1 (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W	205
Behandlungswochen unter Q2W:	
12 Wochen	20 / 165 (12,1)
24 Wochen	22 / 114 (19,3)
36 Wochen	18 / 57 (31,6)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde der Anteil der Responder (n) in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12, 24 bzw. 36 unter Q2W vorlagen In einer der vorherigen Studien (Studie AD-1607) wurde der SCORAD nicht erhoben.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen 12,1 % der jugendlichen Patienten den SCORAD 75, zu Woche 24 sind es 19,3 % und zu Woche 36 31,6 %.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.3.3 SCORAD 90

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]** **n / N1 (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W	205
Behandlungswochen unter Q2W:	
12 Wochen	5 / 165 (3,0)
24 Wochen	8 / 114 (7,0)
36 Wochen	3 / 57 (5,3)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde der Anteil der Responder (n) in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12, 24 bzw. 36 unter Q2W vorlagen. In einer der vorherigen Studien (Studie AD-1607) wurde der SCORAD nicht erhoben.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen 3,0 % der jugendlichen Patienten den SCORAD 90, zu Woche 24 sind es 7,0 % und zu Woche 36 5,3 %.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt ähnliche Ergebnisse von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Schlafstörungen – weitere Untersuchungen

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

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.

Tabelle 4-125: Operationalisierung von Morbidität: Schlafstörungen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AD-1434	VAS Schlafstörungen des SCORAD (Skala von 0 [keine Schlaflosigkeit] bis 10 [schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit], Durchschnitt für die letzten drei Nächte) • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD im Vergleich zum Baseline-Wert der vorangegangenen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607) Der SCORAD wurde alle 12 Wochen erhoben.
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; VAS: Visuelle Analogskala	

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1434	-*	Nein	Nein	Ja	Ja	-*

* Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene und der Ergebnisse des Endpunkts sind ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.

ITT: Intention to treat

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.

4.3.2.3.3.4.1 Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]						
	Baseline		Woche		Woche		Veränderung MW (SE)[a]
Auswertungs-zeitpunkt[b]	N1	MW (SD)	N1	MW (SD)	N1*	MW* (SD)*	
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)							
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W: N = 205							
12 Wochen	165	5,8 (3,31)	165	1,6 (2,23)	194	1,6 (2,25)	- 4,2 (0,26)
24 Wochen	115	5,7 (3,36)	115	1,3 (1,93)	139	1,3 (2,05)	- 4,4 (0,30)
36 Wochen	57	6,0 (3,37)	57	1,0 (1,61)	75	1,0 (1,64)	- 5,0 (0,43)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde die Veränderung der Mittelwerte in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12, 24 bzw. 36 unter Q2W vorlagen. In einer der vorherigen Studien (Studie AD-1607) wurde der SCORAD nicht erhoben.

*Zusätzlich werden die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Patienten dargestellt, die zu Woche 12, 24 bzw. 36 beobachtet wurden (unabhängig vom Vorliegen eines Baseline-Wertes aus der vorherigen Studie).

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen die jugendlichen Patienten im Mittel eine Veränderung von -4,2, zu Woche 24 -4,4 und zu Woche 36 -5,0.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CDLQI – weitere Untersuchungen

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

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.

Tabelle 4-128: Operationalisierung des CDLQI – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AD-1434	Der CDLQI 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 (C)DLQI-Score ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen; somit kann der (C)DLQI-Score Werte von 0 bis 30 erreichen, wobei ein geringer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet. • Anteil der Patienten mit CDLQI 0 oder 1 • Änderung des CDLQI im Vergleich zum Baseline-Wert der vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607) Der CDLQI wurde alle 24 Wochen erhoben.
CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index;	

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDLQI in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1434	-*	Nein	Nein	Ja	Ja	-*

* Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene und der Ergebnisse des Endpunkts sind ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.

ITT: Intention to treat

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.

4.3.2.3.3.5.1 Anteil der Patienten mit einem CDLQI von 0 oder 1

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt CDLQI 0-1 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie **Auswertungszeitpunkt[b]**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]** **n / N1 (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W	205
Behandlungswochen unter Q2W:	
12 Wochen	58 / 176 (33,0)
36 Wochen	26 / 59 (44,1)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde der Anteil der Responder (n) in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12 bzw. 36 unter Q2W vorlagen. In einer der vorherigen Studien (Studie AD-1607) wurde der CDLQI nicht erhoben.

b: Der CDLQI wurde in der Verlängerungsstudie alle 24 Wochen erhoben.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen 33,0 % der jugendlichen Patienten einen CDLQI von 0 oder 1, zu Woche 36 sind es 44,1 %.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.5.2 Veränderung des CDLQI

Langzeitwirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des CDLQI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Full-Analysis-Set)

Studie	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[a]						
	Baseline		Woche		Woche		Veränderung MW (SE)[a]
Auswertungs-zeitpunkt[b]	N1	MW (SD)	N1	MW (SD)	N1*	MW* (SD)*	
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)							
Anzahl der Patienten nach Hochtitration auf Q2W: N = 205							
12 Wochen	147	14,2 (7,00)	147	3,9 (4,53)	176	4,1 (4,61)	- 10,3 (0,57)
36 Wochen	41	15,3 (6,68)	41	2,8 (2,80)	59	3,1 (4,05)	- 12,5 (1,04)

a: Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde die Veränderung der Mittelwerte in Bezug auf dem Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12 bzw. 36 unter Q2W vorlagen. In einer der vorherigen Studien (Studie AD-1607) wurde der CDLQI nicht erhoben.

*Zusätzlich werden die Mittelwerte und Standardabweichungen aller Patienten dargestellt, die zu Woche 12 bzw. 36 beobachtet wurden (unabhängig vom Vorliegen eines Baseline-Wertes aus der vorherigen Studie).

b: Der CDLQI wurde in der Verlängerungsstudie alle 24 Wochen erhoben.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

AD-1434

Zu Woche 12 erreichen die jugendlichen Patienten im Mittel eine Veränderung von -10,3, zu Woche 36 ist es eine Veränderung von -12,5.

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 zeigt eine langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen bis zur Woche 36 und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

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.

Tabelle 4-132: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AD-1434	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vom Studienbeginn bis zum Datenschnitt vom Dezember 2018 • Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad o 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. o 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. o 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 besonderem Interesse: o Anaphylaktische Reaktion o Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen o Malignität o Helmintische Infektionen o Suizidales Verhalten o Konjunktivitis oder Blepharitis (schwer oder schwerwiegend) o Keratitis • Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten auftreten oder bei 10 % der Patienten in der RCT AD-1526 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.6) aufgetreten sind, werden nach MedDRA SOC und PT berichtet.

HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1434	-*	Nein	Nein	Ja	Ja	-*

* Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene und der Ergebnisse des Endpunkts sind ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen.
ITT: Intention to treat

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.

4.3.2.3.3.6.1 Unerwünschte Ereignisse

Langzeitsicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set)

Studie	Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	N = 299
Gesamtrate aller UE	222 (74,2)
UE nach Schweregrad mild	92 (30,8)
UE nach Schweregrad moderat	119 (39,8)
UE nach Schweregrad schwer	11 (3,7)
Schwerwiegende UE[1]	5 (1,7)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führen	2 (0,7)

[1]: Schwerwiegende UE standen nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel [74, 75].
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt das gute Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab bei Jugendlichen und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.6.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Langzeitsicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set)

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	N = 299
Konjunktivitis oder Blepharitis	2 (0,7)
Suizidales Verhalten	2 (0,7)
Überempfindlichkeitsreaktionen	1 (0,3)
Keratitis	1 (0,3)
Dargestellt werden nur die UESI, bei denen wenigstens ein Ereignis auftrat. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; UESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt das gute Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab bei Jugendlichen und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.6.3 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Langzeitsicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434; Safety-Analysis-Set)

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)	N = 299
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	35 (11,7)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	152 (50,8)
PT: Nasopharyngitis	63 (21,1)
PT: Infektionen der oberen Atemwege	37 (12,4)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	47 (15,7)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	36 (12,0)
PT: Kopfschmerzen	28 (9,4)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (15,1)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	94 (31,4)
PT: Dermatitis atopisch	58 (19,4)
SOC: Augenerkrankung	26 (8,7)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50 (16,7)

Studie	**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren n (%)**
Dargestellt werden UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten auftreten oder bei 10 % der Patienten in der RCT AD-1526 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8.6) aufgetreten sind. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class UE: unerwünschte Ereignisse	

Die Auswertung der offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) bestätigt das gute Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab bei Jugendlichen und bestätigt somit die Ergebnisse der unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten RCT (AD-1526).

4.3.2.3.3.7 **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.***

In den Subgruppenanalysen der RCT AD-1526 zeigten sich bei keinen der betrachteten Endpunkte eine signifikante Effektmodifikation. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Jugendlichen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Eine Darstellung von Subgruppenergebnissen für die offene Verlängerungsstudie ist demnach nicht sinnvoll.

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.

Die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die an den vorherigen klinischen Studien (AD-1412, AD-1526, AD-1607) mit Dupilumab teilgenommen hatten, wurden in der offenen, einarmigen Verlängerungsstudie AD-1434 untersucht.

Die Wirksamkeitsdaten der Verlängerungsstudie bestätigen bis einschließlich Woche 36 den erzielten medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus der AD-1526. Das bei diesen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab ist mit dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil der AD-1526 vergleichbar. Ebenso entspricht das bei Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil [13].

In der Gesamtschau bestätigt die Verlängerungsstudie AD-1434, dass es keine Anhaltspunkte für eine maßgeblich unterschiedliche Entwicklung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis über Woche 16 hinaus gibt. Ergänzend zu den Ergebnissen der den Zusatznutzen begründenden, pivotalen RCT AD-1526

unterstützen die Beobachtungen aus der AD-1434 die langanhaltende Wirksamkeit und das akzeptable Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Mortalität

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

Morbidität

EASI (Verbesserung des EASI Index Scores)

Zu Woche 36 erreichen 75,7 % der Jugendlichen den EASI 75 und 50,0 % der Jugendlichen den EASI 90.

SCORAD (Verbesserung des SCORAD Scores)

Zu Woche 36 erreichen 70,2 % der Jugendlichen den SCORAD 50, 31,6 % der Jugendlichen den SCORAD 75 und 5,3 % den SCORAD 90.

Schlafstörungen (Veränderung der VAS des SCORAD für Schlafstörungen)

Bei Jugendlichen zu Woche 36 besteht hinsichtlich der Veränderung der Schlafstörungen eine Differenz der Mittelwerte von - 5,0.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CDLQI (Anteil der Patienten mit CDLQI 0 oder 1 und Veränderung des CDLQI)

Zu Woche 36 erreichen 44,1 % der Jugendlichen einen CDLQI von 0 oder 1. Bei Jugendlichen zu Woche 36 besteht hinsichtlich der Veränderung des CDLQI eine Differenz der Mittelwerte von - 12,5.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Bis zum Datenschnitt im Dezember 2018 traten bei 74,2 % aller jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Zu diesem Zeitpunkt traten bei 30,8 % der jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse von mildem Schweregrad, bei 39,8 % von moderatem und bei 3,7 % von schwerem Schweregrad auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 1,7 % Patienten auf, diese stehen allerdings nicht im Zusammenhang mit dem Arzneimittel [74, 75]. Bei 0,7 % der Patienten führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Behandlung.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bis zum Datenschnitt im Dezember 2018 traten bei insgesamt 6 jugendlichen Patienten unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf.

Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens ≥ 10 % Patienten oder bei 10 % der Patienten in der RCT AD-1526 aufgetreten sind

Bis zum Datenschnitt im Dezember 2018 traten bei jugendlichen Patienten Ereignisse in den folgenden SOC und PT auf:

- SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*: 11,7 %

- SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*: 50,8 %
  - PT *Nasopharyngitis*: 21,1 %
  - PT *Infektionen der oberen Atemwege*: 12,4 %
- SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*: 15,7 %
- SOC *Erkrankungen des Nervensystems*: 12,0 %
  - PT *Kopfschmerzen*: 9,4 %
- SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*: 15,1 %
- SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*: 31,4 %
  - PT *Dermatitis atopisch*: 19,4 %
- SOC *Augenerkrankung*: 8,7 %
- SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*: 16,7 %

Subgruppenanalyse

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt da sich keine signifikanten Effektmodifikationen bei der RCT AD-1526 gezeigt haben.

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1434)

Studie		**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren**
AD-1434 (Datenschnitt: vom Dezember 2018)		N = 299
Mortalität		N = 299
UE mit Todesfolge	n (%)	0 (0,0)
Morbidität		N = 205
EASI 75		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	117 / 195 (60,0)
24 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	88 / 139 (63,3)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	56 / 74 (75,7)
EASI 90		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	38 / 195 (19,5)
24 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	47 / 139 (33,8)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	37 / 74 (50,0)

Studie		**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren**
SCORAD 50		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	105 / 165 (63,6)
24 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	75 / 114 (65,8)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	40 / 57 (70,2)
SCORAD 75		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	20 / 165 (12,1)
24 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	22 / 114 (19,3)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	18 / 57 (31,6)
SCORAD 90		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	5 / 165 (3,0)
24 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	8 / 114 (7,0)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	3 / 57 (5,3)
Schlafstörung VAS des SCORAD		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	Ver. MW (SE)	- 4,2 (0,26)
24 Wochen unter Q2W Dosierung	Ver. MW (SE)	- 4,4 (0,30)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	Ver. MW (SE)	- 5,0 (0,43)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		N = 205
CDLQI 0-1		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	58 / 176 (33,0)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	n / N1 (%)	26 / 59 (44,1)
Veränderung des CDLQI		
12 Wochen unter Q2W Dosierung	Ver. MW (SE)	- 10,3 (0,57)
36 Wochen unter Q2W Dosierung	Ver. MW (SE)	- 12,5 (1,04)
Sicherheit		N = 299
Gesamtrate aller UE	n (%)	222 (74,2)
UE nach Schweregrad mild	n (%)	92 (30,8)
UE nach Schweregrad moderat	n (%)	119 (39,8)
UE nach Schweregrad schwer	n (%)	11 (3,7)
Schwerwiegende UE[1]	n (%)	5 (1,7)
UE, die zum Abbruch der Behandlung führen	n (%)	2 (0,7)
UESI:[2]		
Konjunktivitis oder Blepharitis	n (%)	2 (0,7)
Suizidales Verhalten	n (%)	2 (0,7)
Überempfindlichkeitsreaktionen	n (%)	1 (0,3)

Studie		**Jugendliche ≥ 12 - < 18 Jahren**
Keratitis	n (%)	1 (0,3)
UE nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	n (%)	35 (11,7)
UE nach SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	n (%)	152 (50,8)
UE nach PT *Nasopharyngitis*	n (%)	63 (21,1)
UE nach PT *Infektionen der oberen Atemwege*	n (%)	37 (12,4)
UE nach SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*	n (%)	47 (15,7)
UE nach SOC *Erkrankungen des Nervensystems*	n (%)	36 (12,0)
UE nach PT *Kopfschmerzen*	n (%)	28 (9,4)
UE nach SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*	n (%)	45 (15,1)
UE nach SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*	n (%)	94 (31,4)
UE nach PT *Dermatitis atopisch*	n (%)	58 (19,4)
UE nach SOC Augenerkrankung	n (%)	26 (8,7)
UE nach SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*	n (%)	50 (16,7)

Deskriptive Analyse auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Cases Regardless of Rescue Treatment). Ermittelt wurde der Anteil der Responder (n) bzw. die Veränderung der Mittelwerte (Ver. MW) in Bezug auf den Baseline-Wert zur vorherigen Studie (AD-1412, AD-1526, AD-1607). In die Analyse gingen nur die Patienten ein, bei denen Daten zur Baseline-Visite aus der vorherigen Studie und zu Woche 12, 24 bzw. 36 unter Q2W vorliegen.

[1]: Schwerwiegende UE stehen nicht im Zusammenhang mit der Dupilumab-Behandlung [74, 75].

[2]: Dargestellt werden nur die UESI, bei denen wenigstens ein Ereignis auftrat.

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl der Patienten, die zum Beobachtungszeitpunkt analysiert wurden; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class UE: unerwünschte Ereignisse; UESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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.

Der Zusatznutzen von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird im vorliegenden Nutzendossier basierend auf der Zulassungsstudie AD-1526 untersucht.

Da es sich bei der AD-1526 um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichsstudie handelt, entspricht diese der **Evidenzstufe Ib**. In der Studie wurde die vom G-BA genannte zVT, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime, als leitliniengerechte Hintergrund- und Rescue-Therapie umgesetzt.

In der Studie AD-1526 wurde eine geringe Abbruchrate beobachtet, die keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufweist. Die niedrige Abbruchrate, insbesondere in der Kontrollgruppe, weist überdies darauf hin, dass die im Kontrollarm gegebene Intervention als ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zu erachten ist, und unterstützt somit die Einschätzung von Sanofi, dass die zVT adäquat umgesetzt wurde. Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Analysen waren bereits im Studienprotokoll als Sensitivitätsanalyse 1 und 2 präspezifiziert, eine Tatsache, die die Validität der Resultate für die vorliegende Nutzenbewertung erhöht.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet, die mit für das Anwendungsgebiet geeigneten Instrumenten und geeigneter Operationalisierung untersucht wurden.

Aufgrund der doppelten 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der AD-1526 sowie Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Fortschreibung der Daten von Woche 16 auf Woche 24 erfolgt mit Hilfe der 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie CHRONOS bei Erwachsenen. Die offene, einarmige Verlängerungsstudie AD-1434 bei Jugendlichen bestätigt die beschriebenen Effekte. Für die fortgeschriebenen Daten der Jugendlichen zu Woche 24 ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen.

Auf Basis der RCT AD-1526, die einen direkten Vergleich zur zVT und Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten beinhaltet, kann eine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT abgeleitet werden. Dieser ist als **Hinweis** zu bewerten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In der Tabelle 4-138 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT bei Jugendlichen zu Woche 16 und Woche 24 für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 7 werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-138: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
Mortalität				
UE mit Todesfolge	OR RR RD	- [-; -], - - [-; -], - 0,00 [-2,31; 2,31], 1,000	-[1]	Kein größerer oder geringerer Nutzen

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
Morbidität				
EASI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
EASI 75	OR	4,66 [2,22; 9,78], < 0,0001	3,55 [1,77; 7,11], 0,0004	
	RR	2,89 [1,66; 5,01], 0,0002	2,40 [1,45; 3,96], 0,0006	
	RD	29,83 [16,62; 43,04], < 0,0001	26,30 [12,69; 39,90], 0,0002	
EASI 90	OR	8,52 [2,39; 30,41], 0,0010	6,53 [2,12; 20,09], 0,0011	
	RR	6,44 [1,99; 20,84], 0,0019	5,18 [1,85; 14,51], 0,0017	
	RD	19,64 [9,70; 29,58], 0,0002	19,68 [9,36; 30,01], 0,0002	
Juckreiz - Peak Pruritus NRS				
Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	OR	4,18 [2,03; 8,61], 0,0001	3,97 [1,96; 8,06], 0,0001	
	RR	2,76 [1,62; 4,70], 0,0002	2,60 [1,55; 4,34], 0,0003	
	RD	28,46 [15,06; 41,85], < 0,0001	28,48 [14,94; 42,03], < 0,0001	
Veränderung Peak Pruritus NRS	MWD	-2,07 [-2,75; -1,39], < 0,0001	-2,22 [-2,95; -1,49], < 0,0001	
	H´g	-0,942 [-1,25; -0,64]	-1,03 [-1,40; - 0,67]	
SCORAD				
SCORAD 50	OR	5,38 [2,61; 11,08], < 0,0001	4,31 [2,15; 8,64], < 0,0001	
	RR	3,02 [1,79; 5,10], < 0,0001	2,66 [1,62; 4,34], < 0,0001	
	RD	34,75 [21,36; 48,14], < 0,0001	31,18 [17,53; 44,82], < 0,0001	
SCORAD 75	OR	3,83 [1,19; 12,32], 0,0245	4,18 [1,47; 11,95], 0,0075	
	RR	3,41 [1,16; 9,99], 0,0255	3,52 [1,36; 9,11], 0,0093	
	RD	11,15 [2,05; 20,25], 0,0189	14,85 [4,75; 24,95], 0,0040	
SCORAD 90	OR	2,10 [0,19; 23,64], 0,5476	-[1]	
	RR	2,07 [0,19; 22,43], 0,5483		
	RD	1,26 [-2,79; 5,31], 0,5451		
POEM				
POEM ≥ 6 Punkte	OR	5,89 [2,95; 11,76], < 0,0001	4,70 [2,41; 9,17], < 0,0001	
	RR	2,08 [1,53; 2,83], < 0,0001	1,90 [1,42; 2,55], < 0,0001	
	RD	39,47 [25,57; 53,37], < 0,0001	35,85 [21,81; 49,90], < 0,0001	
Veränderung des POEM	MWD	-5,28 [-7,39; -3,17], < 0,0001	-5,21 [-7,43; -2,99], < 0,0001	
	H´g	-0,769 [-1,08; -0,46]	-0,73 [-1,05; -0,41]	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
Schlafstörungen				
Schlafstörung VAS des SCORAD	MWD H´g	-1,52 [-2,35; -0,70], 0,0003 -0,566 [-0,87; -0,26]	-1,28 [-2,09; -0,47], 0,0020 -0,49 [-0,81; -0,17]	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
CDLQI				
CDLQI 0-1	OR RR RD	4,24 [1,60; 11,21], 0,0037 3,39 [1,44; 8,01], 0,0053 17,25 [6,44; 28,05], 0,0024	2,48 [1,01; 6,13], 0,0483 2,18 [0,99; 4,76], 0,0516 11,21 [0,42; 22,00], 0,0417	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Veränderung des CDLQI	MWD H´g	-2,82 [-4,21; -1,43], < 0,0001 -0,622 [-0,93; -0,32]	-2,71 [-4,59; -0,83], 0,0047 -0,45 [-0,77; -0,13]	
Sicherheit				
Gesamtrate aller UE	OR RR RD	1,14 [0,58; 2,24], 0,7110 1,04 [0,86; 1,25], 0,7109 2,58 [-11,12; 16,28], 0,7107	-[1]	Kein größerer oder geringerer Nutzen
UE nach Schweregrad - mild	OR RR RD	0,58 [0,29; 1,15], 0,1212 0,68 [0,41; 1,11], 0,1249 -10,95 [-24,61; 2,72], 0,1160	-[1]	
UE nach Schweregrad - moderat	OR RR RD	1,66 [0,89; 3,10], 0,1098 1,35 [0,93; 1,95], 0,1122 12,27 [-2,64; 27,17], 0,1063	-[1]	
UE nach Schweregrad - schwer	OR RR RD	2,10 [0,18; 23,90], 0,5484 2,07 [0,19; 22,69], 0,5490 1,26 [-2,81; 5,33], 0,5418	-[1]	
SUE	OR RR RD	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124 0,35 [0,01; 8,36], 0,5132 -1,14 [-4,37; 2,09], 0,4883	-[1]	
UE, die zum Abbruch führen	OR RR RD	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124 0,35 [0,01; 8,36], 0,5132 -1,14 [-4,37; 2,09], 0,4883	0,20 [0,01; 4,28], 0,3049 0,21 [0,01; 4,25], 0,3072 -2,31 [-6,23; 1,62], 0,2494	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				Kein größerer oder geringerer Nutzen
Überempfind-lichkeits-reaktionen	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	-[1]	
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854		
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646		
Suizidales Verhalten	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	-[1]	
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854		
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646		
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class				
Beschwerden am Verabreich-ungsort	OR	1,83 [0,63; 5,31], 0,2661	1,91 [0,71; 5,12], 0,1985	
	RR	1,73 [0,65; 4,56], 0,2682	1,78 [0,74; 4,29], 0,2011	
	RD	5,14 [-3,84; 14,11], 0,2609	6,40 [-3,23; 16,03], 0,1927	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	0,97 [0,52; 1,79], 0,9169	-[1]	
	RR	0,98 [0,70; 1,38], 0,9169		
	RD	-0,80 [-15,95; 14,34], 0,9169		
Verletzung, Vergiftung und Komplik-ationen[2]	OR	5,12 [1,06; 24,64], 0,0419	-[1]	
	RR	4,66 [1,03; 21,10], 0,0455		
	RD	8,62 [1,09; 16,15], 0,0250		
Erkrankungen des Nerven-systems	OR	1,04 [0,44; 2,49], 0,9243	-[1]	
	RR	1,04 [0,49; 2,18], 0,9243		
	RD	0,52 [-10,18; 11,21], 0,9243		
Erkrankungen Atemwege, Brustraums und Media.	OR	0,52 [0,19; 1,38], 0,1855	-[1]	
	RR	0,56 [0,23; 1,33], 0,1888		
	RD	-6,76 [-16,56; 3,04], 0,1757		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	OR	0,88 [0,45; 1,73], 0,7190	0,90 [0,48; 1,70], 0,7534	
	RR	0,92 [0,57; 1,47], 0,7192	0,94 [0,62; 1,41], 0,7536	
	RD	-2,54 [-16,41; 11,33], 0,7187	-2,32 [-16,82; 12,17], 0,7533	
Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term				
Dermatitis atopisch	OR	0,68 [0,32; 1,44], 0,3161	0,68 [0,34; 1,36], 0,2813	
	RR	0,74 [0,41; 1,34], 0,3183	0,76 [0,46; 1,26], 0,2838	
	RD	-6,41 [-18,89; 6,06], 0,3122	-7,42 [-20,81; 5,97], 0,2777	
Konjunktivitis oder Blepharitis	OR	1,73 [0,54; 5,56], 0,3559	1,62 [0,55; 4,78], 0,3797	
	RR	1,66 [0,56; 4,89], 0,3574	1,55 [0,58; 4,17], 0,3810	
	RD	3,87 [-4,31; 12,05], 0,3519	3,92 [-4,77; 12,60], 0,3767	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		Woche 16	**Woche 24***	
*Fortgeschriebene Daten zu Woche 24: Für jeden Behandlungsarm und jeden Endpunkt wird die prozentuale Veränderung von Woche 16 zu Woche 24 in der Studie CHRONOS ermittelt und auf die jeweiligen Werte der Studie AD-1526 zu Woche 16 übertragen. Die daraus resultierenden Werte für Jugendliche zu Woche 24 werden genutzt um die jeweiligen Effektschätzer zu ermitteln (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). -[1]: Im Falle von nicht signifikanten Ergebnissen bei Jugendlichen zu Woche 16 wird von einer Fortschreibung abgesehen. Bei den Sicherheitsendpunkten wird auch dann fortgeschrieben, wenn signifikante Ergebnisse bei den Erwachsenen zu Woche 24 vorliegen. [2]: Die UE nach SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* scheinen nicht im Zusammenhang mit der Dupilumab-Behandlung zu stehen. CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; Media: Mediastinums; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			

Mortalität

Für die Mortalität kann weder ein größerer noch gerinerer Nutzen abgeleitet werden, da sich keine Todesfälle ereigneten.

Morbidität

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dupilumab bei Jugendlichen. Hier zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome (wie Juckreiz und Schlafstörungen) und eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung (z.B. bzgl. des Hautbildes).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Woche 16 zeigt sich bei den Jugendlichen ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der zVT. Dieser stellt eine nachhaltige, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und eine spürbare Linderung der Erkrankung dar. Zu Woche 24 besteht nach wie vor ein deutlicher Vorteil zugunsten von Dupilumab, der die Einschätzung zu Woche 16 unterstützt. Es wird daher von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** ausgegangen.

Sicherheit

In der Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse zeigen sich keine relevanten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Daher kann weder ein größer noch ein geringerer Nutzen abgeleitet werden.

Subgruppenanalysen

Die bei der Studie AD-1526 durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten keine signifikante Effektmodifikation. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Jugendlichen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtschau des Zusatznutzens für Dupilumab

In der Gesamtschau des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zeigt sich eine **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung** des therapierelevanten Nutzens mit einem **beträchtlichen** Ausmaß des Zusatznutzens.

In der Studie AD-1526 zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede bei Jugendlichen (siehe Tabelle 4-138). Die offene Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt die langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab und die gute Verträglichkeit bei jugendlichen Patienten (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Es gibt keine Anhaltspunkte, die auf einen Wirksamkeitsverlust oder auf eine Verschlechterung der Verträglichkeit von Dupilumab bei Jugendlichen nach Woche 16 hindeuten. Für die Kontrollgruppe gibt es weder eine medizinische Rationale noch sonstige Anhaltspunkte für eine Wirksamkeitsveränderung derart, dass zu Woche 24 kein signifikanter Behandlungsunterschied mehr zu erwarten wäre bzw. für eine derartige Verbesserung der Verträglichkeit, dass zu Woche 24 ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab zu erwarten wäre.

Gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 [17] wurde in Zusammenarbeit mit dem PDCO ein für die klinische Prüfung bei Jugendlichen als ausreichend und adäquat betrachtetes Studienprogramm im PIP festgelegt [18]. Dies wird auch durch die Zulassung bestätigt. Die EMA sieht die 16-wöchige RCT als ausreichende Evidenz für den Nachweis der Wirksamkeit von Dupilumab bei Jugendlichen an, dies wird durch die Daten aus der einarmigen Verlängerungsstudie gestützt [21].

In der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis der Erwachsenen wurde basierend auf der CHRONOS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet [16]. Der Wirkmechanismus von Dupilumab und das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sind bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Es gibt daher keine medizinische Rationale dafür, dass die Wirksamkeit und somit der Zusatznutzen zu Woche 16 nicht auch zu Woche 24 bestehen sollte. Die mit Hilfe der Erwachsenen-Daten fortgeschriebenen Behandlungseffekte der Jugendlichen bestätigen dies zusätzlich (siehe Tabelle 4-138). In der Gesamtschau wird daher ein beträchtlicher Zusatznutzen bei Jugendlichen abgeleitet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AD-1425 auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

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 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Zusatznutzen beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen

[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.*

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 2006[15]) 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 2006[16]) 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).

Tabelle 4-140: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Primärpublikation**	**Studienbericht**	**Studienregistereintrag**
R668-AD-1526	-	[67]	Clinicaltrials.gov [61] EU-CTR [62] ICTRP [63]
R668-AD-1224 (CHRONOS)	[55]	[68]	Clinicaltrials.gov [56] ICTRP [57, 58] EU-CTR [59] PharmNet.Bund [60]
R668-AD-1434	-	[74]	Clinicaltrials.gov [69] ICTRP [70] EU-CTR [71] PharmNet.Bund [72]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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 CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, 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. J Allergy Clin Immunol; 61(8):969-87.
2. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2016): Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges; 14(1):e1-75.
3. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014): Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. J Eur Acad Dermatol Venereol; 28(6):719-26.
4. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY (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. J Manag Care Pharm; 8(5):333-42.
5. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol; 70(2):338-51.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol; 32(5):657-82.
7. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL (2015): What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol; 172(5):1353-7.
8. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. (2017): Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol; 177(5):1316-21.
9. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥12 to <18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis - R668-AD-1526 Clinical Study Protocol.
10. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL (2016): A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. J Am Acad Dermatol; 74(2):288-94.
11. Augustin M, Werfel T, Kiedrowski V (2018): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen [Zugriff: 17.04.2019]. URL: https://www.arzneimittelleitfaden.de/checkliste-systemtherapie-neurodermitis/.

12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 08.2019 [Zugriff: 16.08.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-256 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatits bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-147 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatits.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dupilumab. [Zugriff: 15.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
17. Europäische Kommission (2006): Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 26.10.2018]. URL: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:de:PDF.
18. Paediatric Committee of the European Medicines Agency (2018): Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan - EMEA-001501-PIP01-13-M05. [Zugriff: 01.04.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001501-pip01-13-m05.
19. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2004): Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.aerzteblatt.de/archiv/42111/Stellungnahme-der-Zentralen-Kommission-zur-Wahrung-ethischer-Grundsaetze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-(Zentrale-Ethikkommission)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen.
20. Bundesministerium für Gesundheit (2017): Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche.
21. European Medicines Agency (EMA) (2019): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 21.08.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent.
22. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab, IQWiG-Bericht 601. [Zugriff:

11.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf.
24. ICH Expert Working Group (1994): The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions. [Zugriff: 15.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf.
25. European Medicines Agency (EMA) (2013): Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development [Zugriff: 02.04.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/extrapolation-efficacy-safety-medicine-development.
26. European Medicines Agency (EMA) (2018): Extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. [Zugriff: 02.04.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development#current-version-section.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter) [Zugriff: 15.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4456/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_TrG.pdf.
28. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M (2001): The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol; 10(1):11-8.
29. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, 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. Br J Dermatol; 150(1):96-102.
30. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. (2014): The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol; 134(4):800-7.
31. Rehal B, Armstrong A (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(4):e17520.
32. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J (2012): EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy; 67(1):99-106.
33. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. J Am Acad Dermatol; 74(3):491-8.
34. Ständer S, Augustin M, Reich A, Blome C, Ebata T, Phan NQ, 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 Derm Venereol; 93(5):509-14.
35. sanofi-aventis groupe (2016): Briefing Book for Patient-Reported Outcome Instruments Included in the Phase 3 Clinical Trial of Dupilumab (NRS, POEM, DLQI, HADS).
36. sanofi-aventis groupe (2018): Briefing Book for Patient-Reported Outcome Instruments Included in the Phase 3 Clinical Trial of Dupilumab in Adolescents with Atopic Dermatitis (NRS, POEM, CDLQI).
37. ETFAD (1993): Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology; 186(1):23-31.

38. Charman C, Williams H (2000): Outcome measures of disease severity in atopic eczema. Arch Dermatol; 136(6):763-9.
39. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2015): 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).
40. Granlund H, Erkko P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, et al. (2001): Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol; 81(1):22-7.
41. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. Arch Dermatol; 140(12):1513-9.
42. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology N (2007): What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. J Allergy Clin Immunol; 120(6):1389-98.
43. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. (2016): Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). Br J Dermatol; 175(1):69-79.
44. Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M (2016): The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy; 71(11):1620-5.
45. Howells L, Ratib S, Chalmers JR, Bradshaw L, Thomas KS, team Ct (2018): How should minimally important change scores for the Patient-Oriented Eczema Measure be interpreted? A validation using varied methods. Br J Dermatol; 178(5):1135-42.
46. Chang YS, Chiang BL (2016): Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin. Int J Mol Sci; 17(4):462.
47. Schmitt J, Csötönyi F, Bauer A, Meurer M (2008): Determinants of treatment goals and satisfaction of patients with atopic eczema. J Dtsch Dermatol Ges; 6(6):458-65.
48. Finlay AY, Khan GK (1994): Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol; 19(3):210-6.
49. Lewis-Jones MS, Finlay AY (1995): The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol; 132(6):942-9.
50. Heinl D, Chalmers J, Nankervis H, Apfelbacher CJ (2016): Eczema Trials: Quality of Life Instruments Used and Their Relation to Patient-reported Outcomes. A Systematic Review. Acta Derm Venereol; 96(5):596-601.
51. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY (2015): Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology; 230(1):27-33.
52. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MK, et al. (2013): Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995-2012. Br J Dermatol; 169(4):734-59.
53. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc; 9(2):169-80.
54. van Geel MJ, Maatkamp M, Oostveen AM, de Jong EM, Finlay AY, van de Kerkhof PC, et al. (2016): Comparison of the Dermatology Life Quality Index and the Children's

Dermatology Life Quality Index in assessment of quality of life in patients with psoriasis aged 16-17 years. Br J Dermatol; 174(1):152-7.

55. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. (2017): Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 389(10086):2287-303.
56. Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02260986). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986
57. Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - 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 - WHO ICTRP (NCT02260986). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986
58. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2014): 2013-003254-24-CZ R668-AD-1224 - 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 - Who Ictrp (EUCTR2013-003254-24-CZ). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-CZ
59. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2014): R668-AD-1224 - 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 - Eu-Ctr (2013-003254-24). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24
60. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2013): R668-AD-1224 - 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 - PharmNet.Bund (2013-003254-24). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
61. Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1526 2015-004458-16 (EudraCT Number) - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥12 to <18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03054428). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054428
62. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2018): R668-AD-1526 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥12 to <18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis- EU-CTR (2015-004458-16). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16
63. Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2015-004458-16 R668-AD-1526 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of

dupilumab monotherapy in patients ≥12 to <18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis - WHO ICTRP (NCT03054428). Stand des Eintrags: 20.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054428

64. Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT03983460). Stand des Eintrags: 24.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460
65. Arci (2019): 18082A0002 - Dupilumab impact on skin resident memory T cells - EU-CTR (2018-004073-27). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27
66. Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - WHO ICTRP (NCT03983460). Stand des Eintrags: 24.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983460
67. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥12 to <18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis - R668-AD-1526 Clinical Study Report.
68. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2017): 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).
69. Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1434 - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients >6 Months to <18 Years of Age With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02612454). Stand des Eintrags: 25.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454
70. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2015): R668-AD-1434 - 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- WHO ICTRP (EUCTR2015-001396-40-HU). Stand des Eintrags: 16.11.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU
71. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2015): R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients >6 months to<18 years of age with atopic dermatitis - EU-CTR (2015-001396-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40
72. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2015): An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients >=6 months to <18 years of age with atopic dermatitis - PharmNet.Bund (2015-001396-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
73. Sanofi K.K (2018): Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000032807). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807

74. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥6 month to <18 years of age, with atopic dermatitis - R668-AD-1434 Clinical Study Report.
75. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥6 month to <18 years of age, with atopic dermatitis - R668-AD-1434: Zusatzanalysen - Unerwünschte Ereignisse.
76. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2017): 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 - SOLO CONTINUE Clinical Study Report (R668-AD-1415).
77. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2017): 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).

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	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.07.2019
Zeitsegment	1974 bis 03. Juli 2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [22] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	143135
2	exp neurodermatitis/	2317
3	exp eczema/	24985
4	neurodermatit*.mp.	2490
5	dermatit*.mp.	120723
6	eczema.mp.	38020
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	18
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	163677
9	dupilumab.mp.	1075
10	exp dupilumab/	1031
11	dupixent.mp.	49
12	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	33
13	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	24
14	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	1085
15	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1675386
16	8 AND 14 AND 15	212

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.07.2019
Zeitsegment	1974 bis 03. Juli 2019
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [22] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp dermatitis/	100681
2	exp neurodermatitis/	1528
3	exp eczema/	10868
4	neurodermatit*.mp.	1711
5	dermatit*.mp.	88864
6	eczema.mp.	20652
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	67
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	123979
9	dupilumab.mp.	360
10	dupixent.mp.	23
11	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	5
12	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	133
13	9 OR 10 OR 11 OR 12	391
14	randomi#ed controlled trial.pt. OR randomi#ed.mp. OR placebo.mp.	883180
15	8 AND 13 AND 14	52

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	04.06.2019	
Zeitsegment	Issue 7 of 12, July 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	MeSH descriptor: [Neurodermatitis] explode all trees	66
#2	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1604
#3	MeSH descriptor: [Eczema] explode all trees	923
#4	Neurodermatit*	152
#5	dermatit*	7937
#6	eczema	3546
#7	(besnier* prurig* or prurig* besnier*)	18
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9642
#9	dupilumab	224
#10	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668)	39
#11	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893)	37
#12	Dupixent	3
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	235
#14	#8 AND #13	146
	davon Trials	142

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	1974 bis 03. Juli 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	143135
2	exp neurodermatitis/	2317
3	exp eczema/	24985
4	neurodermatit*.mp.	2490
5	dermatit*.mp.	120723
6	eczema.mp.	38020
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	18
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	163677
9	dupilumab.mp.	1075
10	exp dupilumab/	1031
11	dupixent.mp.	49
12	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	33
13	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	24
14	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	1085
15	exp adolescence/ or exp adolescent/	1476703
16	adolescen*.mp.	1531538
17	exp child/	2466142
18	exp juvenile/	3236516
19	exp pediatrics/	100098
20	exp infant/	936086
21	juvenile.mp.	131526
22	youth.mp.	75112
23	teen*.mp.	39417
24	child*.mp.	2517730
25	p?ediatric*.mp.	577785
26	young*.mp.	1089444
27	infant*.mp.	822312
28	15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27	4641649
29	8 AND 14 AND 28	115

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	1974 bis 03. Juli 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	1974 bis 03. Juli 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp dermatitis/	100681
2	exp neurodermatitis/	1528
3	exp eczema/	10868
4	neurodermatit*.mp.	1711
5	dermatit*.mp.	88864
6	eczema.mp.	20652
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	67
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	123979
9	dupilumab.mp.	360
10	dupixent.mp.	23
11	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	5
12	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	133
13	9 OR 10 OR 11 OR 12	391
14	exp Adolescent/	1942119
15	exp child/	1836527
16	exp Infant/	1100712
17	exp Pediatrics/	55482
18	juvenile.mp.	80905
19	youth.mp.	66102
20	teen*.mp.	29167
21	child*.mp.	2332259
22	(adolescent or adolescence).mp.	1985694
23	infant*.mp.	1220068
24	p?ediatric*.mp.	372044

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	1974 bis 03. Juli 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	

#	Suchbegriffe	Ergebnis
25	young*.mp.	1308720
26	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25	4604098
27	8 AND 13 AND 26	47

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)
Datum der Suche	04.06.2019
Zeitsegment	Issue 7 of 12, July 2019
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	MeSH descriptor: [Neurodermatitis] explode all trees	66
#2	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1604
#3	MeSH descriptor: [Eczema] explode all trees	923
#4	Neurodermatit*	152
#5	dermatit*	7937
#6	eczema	3546
#7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*)	18
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9642
#9	dupilumab	224
#10	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668)	39
#11	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893)	37
#12	Dupixent	3
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	235
#14	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	100107
#15	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1178
#16	youth	6135
#17	child*	163137
#18	juvenile	3453
#19	teen*	2772
#20	adolesc*	132642
#21	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15409
#22	infant*	59184
#23	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	634
#24	pediatric*	57332
#25	young*	115639
#26	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	336900
#27	#8 AND #13 AND #26	21
	davon Trials	17

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), 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	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	dupilumab OR dupixent OR REGN668 OR SAR231893
Treffer	**73**

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	dupilumab OR dupixent OR REGN668 OR SAR23189
Treffer	**226 records for 96 trails**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	dupilumab OR dupixent OR REGN668 OR SAR231893
Treffer	**36**

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	?dupilumab? [Active Substance] OR ?REGN668? [Active Substance] OR ?SAR231893? [Active Substance]
Treffer	**19**

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	dupilumab OR dupixent OR REGN668 OR SAR231893
Treffer	**73**

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	dupilumab OR dupixent OR REGN668 OR SAR23189
Treffer	**226 records for 96 trails**

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	dupilumab OR dupixent OR REGN668 OR SAR231893
Treffer	**36**

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.06.2019
Suchstrategie	?dupilumab? [Active Substance] OR ?REGN668? [Active Substance] OR ?SAR231893? [Active Substance]
Treffer	**19**

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

Tabelle 4-141 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT

Nummer	Referenz	Titel	Ausschluss-grund
1	Strowd *et al.* 2017	Dupilumab for atopic dermatitis.	A7
2	Kovalenko *et al.* 2016	Exploratory population PK analysis of Dupilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-4Ralpha, in atopic dermatitis patients and normal volunteers.	A7
3	Simpson *et al.* 2016	Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults.	A6
4	Silverberg *et al.* 2017	The Role of Interleukins 4 and/or 13 in the Pathophysiology and Treatment of Atopic Dermatitis.	A7
5	Nijsten *et al.* 2018	Regained freedom for patients with atopic dermatitis; fast and long-term effects of dupilumab.	A7

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

Tabelle 4-142 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Referenz	Titel	Ausschluss-grund
1	Archer 2017	Atopic dermatitis.	A7
2	Jorge *et al.* 2018	Dupilumab for off-label treatment of moderate to severe childhood atopic dermatitis.	A2
3	Arnold *et al.* 2018	Dupilumab in the management of topical corticosteroid withdrawal in atopic dermatitis: A retrospective case series.	A1
4	Ivert *et al*. 2019	Eye complications during dupilumab treatment for severe atopic dermatitis.	A1
5	Dennin *et al.* 2017	Filaggrin and childhood eczema.	A7
6	Drucker *et al.* 2018	Generating new evidence for old medications: the TREAT trial in paediatric atopic dermatitis.	A7
7	Nomura *et al.* 2019	Two atopic dermatitis patients in whom dupilumab improved aberrant epidermal protease activities.	A1
8	Treister *et al.* 2019	Long-term off-label dupilumab in pediatric atopic dermatitis: A case series	A4
9	Penzi *et al.* 2018	Hair regrowth in a patient with long-standing alopecia totalis and atopic dermatitis treated with dupilumab	A4

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

Tabelle 4-143 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03992417). Stand des Eintrags: 20.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992417	A5
2	NCT03886493	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): J18116 IRB00182718 (Other Identifier: JHM IRB) - Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03886493). Stand des Eintrags: 04.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03886493	A1
3	NCT03936335	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - ClinicalTrials.gov (NCT03936335). Stand des Eintrags: 03.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03936335	A5
4	NCT03675022	Brigham and Women's Hospital (2018): 2018P001031 - Effect of Dupilumab on Sleep Apnea Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis - ClinicalTrials.gov (NCT03675022). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03675022	A1
5	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilimuab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03667014). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03667014	A5
6	NCT03912259	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03912259). Stand des Eintrags: 14.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03912259	
7	NCT03620747	Sanofi (2018): LPS15023 2017-002134-23 (EudraCT Number) U1111-1196-5369 (Other Identifier: UTN) - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03620747). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620747	A1
8	NCT03793608	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-ALG-1702 2018-003133-15 (EudraCT Number) - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy - ClinicalTrials.gov (NCT03793608). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793608	A1
9	NCT03558997	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16115 - A Study To Evaluate The Efficacy Of Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy To Reduce Provoked Allergic Rhinitis Symptoms Using The Nasal Allergen Challenge Model - ClinicalTrials.gov (NCT03558997). Stand des Eintrags: 28.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03558997	A1
10	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - ClinicalTrials.gov (NCT03411837). Stand des Eintrags: 28.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03411837	A5
11	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-EE-1774 2018-000844-25 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) - ClinicalTrials.gov (NCT03633617). Stand des Eintrags: 18.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633617	A1
12	NCT03293030	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03293030). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293030	A5
13	NCT03930732	Sanofi (2019): EFC15804 2018-001953-28 (EudraCT Number) U1111-1211-8804 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		With Type 2 Inflammation - ClinicalTrials.gov (NCT03930732). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03930732	
14	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16114 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy) - ClinicalTrials.gov (NCT03682770). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682770	A1
15	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RαR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03694158). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694158	A1
16	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03428646). Stand des Eintrags: 14.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03428646	A5
17	NCT03560466	Sanofi (2018): LTS14424 2017-003317-25 (EudraCT Number) U1111-1200-1757 (Other Identifier: UTN) - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03560466). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03560466	A1
18	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R3500-AD-1798 2018-001543-30 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03736967). Stand des Eintrags: 14.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03736967	A6
19	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03782532). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03782532	A1
20	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - ClinicalTrials.gov (NCT03595488). Stand	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		des Eintrags: 06.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03595488	
21	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1539 2016-000955-28 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03346434). Stand des Eintrags: 14.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434	A1
22	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 U19AI117673 (U.S. NIH Grant/Contract) UM2AI117870 (U.S. NIH Grant/Contract) NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 (Other Identifier: DAIT NIAID) - Effect of Dupilumab (Anti-IL4Rα) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - ClinicalTrials.gov (NCT03389893). Stand des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03389893	A6
23	NCT03861455	University Hospital, Toulouse (2018): RC31/18/0269 2018-002830-19 (EudraCT Number) - DUPECZEMAIN : Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT03861455). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03861455	A6
24	NCT03387852	Sanofi (2017): ACT15102 2017-003289-29 (EudraCT Number) U1111-1194-2185 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting β2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03387852). Stand des Eintrags: 19.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387852	A1
25	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - ClinicalTrials.gov (NCT03884842). Stand des Eintrags: 21.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884842	A1
26	NCT02948959	Sanofi (2016): EFC14153 2016-001607-23 (EudraCT Number) U1111-1179-4851 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age With Uncontrolled Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02948959). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02948959	
27	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03935971). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03935971	A6
28	NCT02647086	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02647086). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02647086	A5
29	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R3500-AS-1633 2016-003165-26 (EudraCT Number) SAR440340 (Other Identifier: Sanofi) - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03112577). Stand des Eintrags: 28.05.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03112577	A1
30	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2018-4246 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - ClinicalTrials.gov (NCT03678545). Stand des Eintrags: 24.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03678545	A1
31	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1652 2016-004997-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥6 Years to <12 Years of Age, With Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03345914). Stand des Eintrags: 27.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03345914	A1
32	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-01 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept Phase 2, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. - ClinicalTrials.gov (NCT03749135). Stand des Eintrags:	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		21.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749135	
33	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 to <18 Years With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02407756). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407756	A6
34	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-02 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03749148). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749148	A1
35	NCT02755649	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02755649). Stand des Eintrags: 11.05.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755649	A6
36	NCT02612454	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1434 - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥6 Months to <18 Years of Age With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02612454). Stand des Eintrags: 25.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454	A5
37	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT02379052). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379052	A1
38	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277769). Stand des Eintrags: 16.10.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277769	A6
39	NCT03359356	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Associated Atopic Dermatitis (AD) - ClinicalTrials.gov (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03359356	
40	NCT03738397	AbbVie (2018): M16-046 2018-002264-57 (EudraCT Number) - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03738397). Stand des Eintrags: 18.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A2
41	NCT02414854	Sanofi (2015): EFC13579 2014-004940-36 (EudraCT Number) U1111-1163-1293 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02414854). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414854	A1
42	NCT02912468	Sanofi (2016): EFC14146 2015-003101-42 (EudraCT Number) U1111-1178-5390 (Other Identifier: UTN) - 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 Intranasal Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT02912468). Stand des Eintrags: 15.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912468	A1
43	NCT02898454	Sanofi (2016): EFC14280 2015-001314-10 (EudraCT Number) U1111-1170-7180 (Other Identifier: UTN) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02898454). Stand des Eintrags: 26.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898454	A1
44	NCT02210780	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT02210780). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210780	A2
45	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277743). Stand des Eintrags: 21.11.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277743	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
46	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): None - Dupilumab Compassionate Use Study - ClinicalTrials.gov (NCT03020810). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03020810	A5
47	NCT02134028	Sanofi (2014): LTS12551 2013-003856-19 (EudraCT Number) U1111-1117-6745 (Other Identifier: UTN) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02134028). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02134028	A1
48	NCT02528214	Sanofi (2015): EFC13691 2015-001573-40 (EudraCT Number) U1111-1170-7152 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02528214). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02528214	A1
49	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01979016). Stand des Eintrags: 22.04.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01979016	A6
50	NCT01949311	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1225 2013-001449-15 (EudraCT Number) - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - ClinicalTrials.gov (NCT01949311). Stand des Eintrags: 04.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949311	A5
51	NCT01920893	Sanofi (2013): ACT12340 2013-001803-35 (EudraCT Number) U1111-1130-6475 (Other Identifier: UTN) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01920893). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01920893	A1
52	NCT01859988	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01859988). Stand des Eintrags: 28.08.2017. [Zugriff:	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01859988	
53	NCT02573233	Sanofi (2015): PDY14192 2015-001572-22 (EudraCT Number) U1111-1170-7168 (Other Identifier: UTN) - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02573233). Stand des Eintrags: 28.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573233	A1
54	NCT01639040	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01639040). Stand des Eintrags: 13.10.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01639040	A6
55	NCT01537640	Sanofi (2012): PKM12350 U1111-1119-3152 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Different SAR231893 Drug Products After Administration of a Single Subcutaneous Dose to Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01537640). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537640	A1
56	NCT01537653	Sanofi (2012): TDU12265 U1111-1127-2719 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Ascending Single Subcutaneous Doses of SAR231893/REGN668 in Healthy Japanese Adult Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01537653). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537653	A1
57	NCT01548404	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01548404). Stand des Eintrags: 10.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01548404	A6
58	NCT03050151	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03050151). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050151	A2
59	NCT01854047	Sanofi (2013): DRI12544 2013-000856-16 (EudraCT Number) U1111-1138-3962 (Other Identifier: UTN) - A	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT01854047). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01854047	
60	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 (Other Identifier: UTN) - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01312961). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01312961	A1
61	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01385657). Stand des Eintrags: 28.10.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01385657	A6
62	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03549416). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A5
63	NCT01259323	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01259323). Stand des Eintrags: 04.10.2012. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01259323	A6
64	NCT01015027	Regeneron Pharmaceuticals (2009): R668-AS-0907 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Intravenously Administered REGN668 in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01015027). Stand des Eintrags: 17.06.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01015027	A1
65	NCT03720470	Pfizer (2018): B7451029 COMPARE (Other Identifier: Alias Study Number) 2018-002573-21 (EudraCT Number) - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT03720470). Stand des Eintrags: 17.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	
66	NCT01484600	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-HV-1108 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT01484600). Stand des Eintrags: 14.03.2012. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484600	A1
67	NCT03679676	Stanford University (2018): Pending - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT03679676). Stand des Eintrags: 25.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03679676	A1
68	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT03358693). Stand des Eintrags: 25.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693	A6
69	NCT03057860	Technische Universität Dresden (2017): EK-118032016 - TREATgermany: German National Clinical Registry: Treatment and Medical Care of Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03057860). Stand des Eintrags: 08.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03057860	A5
70	NCT02395133	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1415 2014-003384-38 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02395133). Stand des Eintrags: 04.12.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02395133	A3*[1]
EU-CTR			
71	2018-001543-30	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2019): R3500-AD-1798 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2A STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF REGN3500 MONOTHERAPY AND COMBINATION OF REGN3500 PLUS DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-001543-30). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001543-30	A6
72	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest) - EU-CTR (2014-004940-36). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	
73	2017-003317-25	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): LTS14424 - One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study - EU-CTR (2017-003317-25). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A1
74	2018-000844-25	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE) - EU-CTR (2018-000844-25). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000844-25	A1
75	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551Clinical Trial - EU-CTR (2017-002134-23). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A1
76	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2016): LTS12551 - 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 - EU-CTR (2013-003856-19). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A1
77	2018-002830-19	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - EU-CTR (2018-002830-19). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	A6
78	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - EU-CTR (2013-000856-16). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
79	2017-003289-29	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): ACT15102 - SAR440340/REGN3500 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Asthma who are not well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) plus Long-acting β2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - EU-CTR (2017-003289-29). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	A1
80	2016-001607-23	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2017): EFC14153 - 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 (2016-001607-23). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	A1
81	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14146 - 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 - EU-CTR (2015-003101-42). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1
82	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-001262-25). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001262-25	A1
83	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - EU-CTR (2015-001572-22). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1
84	2015-001314-10	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14280 - 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 (2015-001314-10). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
85	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2019): EFC15804 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation - EU-CTR (2018-001953-28). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28	A1
86	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - 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 (2013-001803-35). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1
87	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-004458-41). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004458-41	A1
88	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - EU-CTR (2015-001573-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1
89	2018-002264-57	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-046 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2018-002264-57). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A2
90	2018-003642-17	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DER-MATITIS PATIENTS - EU-CTR (2018-003642-17). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A6
91	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1021 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		group, doseranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - EU-CTR (2012-003651-11). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	
92	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥6 months to <18 years of age with atopic dermatitis - EU-CTR (2015-001396-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	A5
93	2018-002573-21	Pfizer Inc. (2018): B7451029 - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-002573-21). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21	A6
94	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients ≥6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-004997-16). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A1
95	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1412 - 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 (2014-003263-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A5
96	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1539 - 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 (2016-000955-28). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	A1
97	2013-001449-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1225 - AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS - EU-CTR (2013-001449-15). [Zugriff:	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	
98	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): R668-AD-1117 - 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 - EU-CTR (2011-003836-29). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	A6
99	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1334 - 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 (2014-001198-15). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A6
100	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1416 - 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 (2014-002619-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	A6
101	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - 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 - EU-CTR (2012-000946-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A2
102	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1415 - 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. - EU-CTR (2014-003384-38). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A3*[1]
103	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - 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 - EU-CTR (2015-002653-35). [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A6*[2]

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	
WHO ICTRP			
104	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2012-000946-37-HU). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000946-37-HU	A2
105	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): 2011-003836-29-HU R668-AD-1117 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2011-003836-29-DE). Stand des Eintrags: 01.10.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003836-29-DE	A6
106	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2014): LTS12551 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2013-003856-19-ES). Stand des Eintrags: 01.06.2014. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003856-19-ES	A1
107	NCT01015027	Regeneron Pharmaceuticals (2009): R668-AS-0907 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Intravenously Administered REGN668 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01015027). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015027	A1
108	NCT01259323	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01259323). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259323	A6
109	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01385657). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385657	
110	NCT01484600	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-HV-1108 - Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01484600). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484600	A1
111	NCT01537640	Sanofi (2012): PKM12350 U1111-1119-3152 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Different SAR231893 Drug Products After Administration of a Single Subcutaneous Dose to Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01537640). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537640	A1
112	NCT01537653	Sanofi (2012): TDU12265 U1111-1127-2719 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Ascending Single Subcutaneous Doses of SAR231893/REGN668 in Healthy Japanese Adult Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01537653). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537653	A1
113	NCT01548404	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - 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 - WHO ICTRP (NCT01548404). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548404	A6
114	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01979016). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979016	A6
115	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1412 - A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 to - WHO ICTRP (EUCTR2014-003263-	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		37-HU). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003263-37-HU	
116	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2013-001803-35-BE). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001803-35-BE	A1
117	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients =6 to - WHO ICTRP (EUCTR2015-001396-40-HU). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU	A5
118	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - WHO ICTRP (EUCTR2013-000856-16-IT). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	A1
119	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): 107969 2012-003651-11-HU R668-AD-1021 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2012-003651-11-CZ). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-CZ	A6
120	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1334 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (EUCTR2014-001198-15-EE). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-EE	A6
121	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 to - WHO ICTRP (NCT02407756). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407756	
122	NCT02647086	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02647086). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647086	A1
123	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14146 - 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 Intranasal Corticosteroids - WHO ICTRP (EUCTR2015-003101-42-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003101-42-GB	A1
124	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1416 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (EUCTR2014-002619-40-DE). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-DE	A6
125	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2014-00494036-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	A1
126	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - WHO ICTRP (NCT01312961). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
127	NCT01639040	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - 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 - WHO ICTRP (NCT01639040). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639040	A6
128	NCT01859988	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01859988). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859988	A6
129	NCT02210780	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT02210780). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210780	A2
130	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277743). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277743	A6
131	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277769). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277769	A6
132	NCT02755649	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 - 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 - WHO ICTRP (NCT02755649). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755649	
133	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - VENTURE - WHO ICTRP (EUCTR2015-001573-40-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001573-40-NL	A1
134	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - WHO ICTRP (EUCTR2015-001572-22-DE). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001572-22-DE	A1
135	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT02379052). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379052	A1
136	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): PRO16120334 - Dupilumab Compassionate Use Study - WHO ICTRP (NCT03020810). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020810	A5
137	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-003165-26 R3500-AS-1633 SAR440340 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - WHO ICTRP (NCT03112577). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112577	A1
138	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - WHO ICTRP (NCT03549416). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549416	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
139	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - WHO ICTRP (NCT03411837). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411837	A5
140	NCT03050151	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03050151). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050151	A2
141	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551Clinical Trial - WHO ICTRP (EUCTR2017-002134-23-FR). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002134-23-FR	A1
142	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428646	A5
143	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - WHO ICTRP (NCT03595488). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595488	A1
144	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - WHO ICTRP (NCT03358693). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693	A6
145	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2018-4246 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - WHO ICTRP (NCT03678545). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03678545	A1
146	NCT03679676	Stanford University (2018): Pending - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - WHO ICTRP (NCT03679676). Stand des	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679676	
147	NCT03675022	Brigham and Women's Hospital (2018): 2018P001031 - Effect of Dupilumab on Sleep Apnea Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis - WHO ICTRP (NCT03675022). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675022	A1
148	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-004458-41-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004458-41-DE	A1
149	NCT02414854	Sanofi (2015): 2014-004940-36 EFC13579 U1111-1163-1293 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02414854). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414854	A1
150	NCT02528214	Sanofi (2015): 2015-001573-40 EFC13691 U1111-1170-7152 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - WHO ICTRP (NCT02528214). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528214	A1
151	NCT03558997	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16115 - A Study To Evaluate The Efficacy Of Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy To Reduce Provoked Allergic Rhinitis Symptoms Using The Nasal Allergen Challenge Model - WHO ICTRP (NCT03558997). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558997	A1
152	2018-002830-19	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - DUPECZEMAIN - WHO ICTRP (EUCTR2018-002830-19-FR). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR	
153	NCT02898454	Sanofi (2016): 2015-001314-10 EFC14280 U1111-1170-7180 - 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 - WHO ICTRP (NCT02898454). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898454	A1
154	2018-003642-17	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DER-MATITIS PATIENTS - WHO ICTRP (EUCTR2018-003642-17-AT). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003642-17-AT	A6
155	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-001262-25-DE). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001262-25-DE	A1
156	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, =6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2016-004997-16-CZ). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	A1
157	NCT02573233	Sanofi (2015): 2015-001572-22 PDY14192 U1111-1170-7168 - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02573233). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573233	A1
158	NCT03293030	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03293030). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff:	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293030	
159	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilimuab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - WHO ICTRP (NCT03667014). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667014	A5
160	NCT03359356	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359356	A1
161	NCT03861455	University Hospital, Toulouse (2018): 2018-002830-19 RC31/18/0269 - DUPECZEMAIN : Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - WHO ICTRP (NCT03861455). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861455	A6
162	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-004997-16 R668-AD-1652 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, =6 Years to - WHO ICTRP (NCT03345914). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345914	A1
163	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - WHO ICTRP (NCT03884842). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884842	A1
164	JPRN-UMIN000036256	Showa university (2019): - Indirect comparison of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma - dupilumab versus benralizumab in inadequately controlled asthma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036256). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
165	JPRN-UMIN000032807	Sanofi K.K. (2018): - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000032807). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A5
166	JPRN-UMIN000036337	Japanese Red Cross Medical Center (2019): - Prospective study on identification of clinical predictive biomarkers and efficacy/safety of dupilumab for uncontrolled asthma - J-DREAM - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036337). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036337	A1
167	NCT03387852	Sanofi (2017): 2017-003289-29 ACT15102 U1111-1194-2185 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting ß2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - WHO ICTRP (NCT03387852). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387852	A1
168	NCT03793608	Regeneron Pharmaceuticals (2019): 2018-003133-15 R668-ALG-1702 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy - WHO ICTRP (NCT03793608). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793608	A1
169	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16114 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy) - WHO ICTRP (NCT03682770). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682770	A1
170	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RaR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - WHO ICTRP (NCT03694158). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694158	A1
171	NCT03930732	Sanofi (2019): 2018-001953-28 EFC15804 U1111-1211-8804 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation - WHO ICTRP (NCT03930732). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03930732	
172	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03935971). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935971	A6
173	NCT03936335	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - WHO ICTRP (NCT03936335). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03936335	A5
174	NCT03620747	Sanofi (2018): 2017-002134-23 LPS15023 U1111-1196-5369 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03620747). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620747	A1
175	NCT03912259	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03912259). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03912259	A6
176	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-01 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept Phase 2, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. - WHO ICTRP (NCT03749135). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749135	A1
177	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-02 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment - WHO ICTRP	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		(NCT03749148). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749148	
178	NCT01949311	Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2013-001449-15 R668-AD-1225 - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - WHO ICTRP (NCT01949311). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949311	A5
179	NCT02134028	Sanofi (2014): 2013-003856-19 LTS12551 U1111-1117-6745 - 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 - WHO ICTRP (NCT02134028). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134028	A1
180	NCT02948959	Sanofi (2016): 2016-001607-23 EFC14153 U1111-1179-4851 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to - WHO ICTRP (NCT02948959). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948959	A1
181	NCT03560466	Sanofi (2018): 2017-003317-25 LTS14424 U1111-1200-1757 - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - WHO ICTRP (NCT03560466). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560466	A1
182	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT03782532). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782532	A1
183	NCT03886493	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): IRB00182718 J18116 - Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT03886493). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886493	A1
184	CTRI/2019/01/016928	Sanofi Synthelabo India Pvt Limited (2019): NIL - A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Dupilumab in patients with persistent asthma - Dupilumab - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/016928). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016928	
185	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-000955-28 R668-AD-1539 - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 Months to - WHO ICTRP (NCT03346434). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346434	A1
186	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 U19AI117673 UM2AI117870 - Effect of Dupilumab (Anti-IL4Ra) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - WHO ICTRP (NCT03389893). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389893	A6
187	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-000844-25 R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) - WHO ICTRP (NCT03633617). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633617	A1
188	NCT03720470	Pfizer (2018): 2018-002573-21 B7451029 COMPARE - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (NCT03720470). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720470	A6
189	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-001543-30 R3500-AD-1798 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03736967). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736967	
190	NCT03738397	AbbVie (2018): 2018-002264-57 M16-046 - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03738397). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397	A2
191	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992417	A5
192	JPRN-JapicCTI-184089	Sanofi K.K. (2018): NCT03620747 - Open-label, interventional, cohort study to evaluate long-term safety of dupilumab in patients with moderate to severe asthma who completed the TRAVERSE-LTS12551 clinical trial - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184089). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184089	A1
193	JPRN-UMIN000036992	Sanofi K.K. (2019): - Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036992). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036992	A1
194	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1415 - 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. - Liberty AD Solo - Continue - WHO ICTRP (EUCTR2014-003384-38-LT). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003384-38-LT	A3*[1]
195	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2015-002653-35-DE). Stand des Eintrags:	A6*[2]

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		04.09.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-DE	
PharmNet.Bund			
196	2018-001543-30	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2A STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF REGN3500 MONOTHERAPY AND COMBINATION OF REGN3500 PLUS DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - PharmNet.Bund (2018-001543-30). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6
197	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2017): Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551Clinical Trial - PharmNet.Bund (2017-002134-23). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
198	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients >=6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitisPIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-004997-16). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
199	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged >=6 months to <6 years with severe atopic dermatitisPIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-000955-28). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
200	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): 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 (2015-003101-42). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
201	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - PharmNet.Bund (2015-001572-22). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
202	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients >=6 months to <18 years of age with atopic dermatitis - PharmNet.Bund (2015-001396-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
203	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2014): 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 (2014-004940-36). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
204	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-003263-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
205	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-001198-15). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
206	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-002619-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
207	2013-001449-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS - PharmNet.Bund (2013-001449-15). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
208	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): 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 (2012-003651-11). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
209	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): 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 (2012-000946-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
210	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): 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 (2011-003836-29). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
211	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement France (2013): 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 (2013-003856-19). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
212	2015-002653-35	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 - PharmNet.Bund (2015-002653-35). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6*[2]
213	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-003384-38). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3*[1]

*[1]: Die Registereinträge sind bezüglich des Komparators nicht aussagekräftig. Anhand des zugehörigen Studienberichts kann die Studie allerdings ausgeschlossen werden [76].

*[2]: Die Registereinträge sind bezüglich der Studiendauer nicht aussagekräftig. Anhand des zugehörigen Studienberichts kann die Studie allerdings ausgeschlossen werden [77].

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

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

Tabelle 4-144 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03992417). Stand des Eintrags: 20.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992417	A1
2	NCT03886493	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): J18116 IRB00182718 (Other Identifier: JHM IRB) - Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03886493). Stand des Eintrags: 04.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03886493	A1
3	NCT03936335	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - ClinicalTrials.gov (NCT03936335). Stand des Eintrags: 03.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03936335	A1
4	NCT03675022	Brigham and Women's Hospital (2018): 2018P001031 - Effect of Dupilumab on Sleep Apnea Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis - ClinicalTrials.gov (NCT03675022). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03675022	A1
5	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilimuab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03667014). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03667014	A1
6	NCT03912259	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03912259). Stand des Eintrags: 14.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03912259	A1
7	NCT03620747	Sanofi (2018): LPS15023 2017-002134-23 (EudraCT Number) U1111-1196-5369 (Other Identifier: UTN) - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of	A1

		Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03620747). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620747	
8	NCT03793608	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-ALG-1702 2018-003133-15 (EudraCT Number) - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy - ClinicalTrials.gov (NCT03793608). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793608	A1
9	NCT03558997	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16115 - A Study To Evaluate The Efficacy Of Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy To Reduce Provoked Allergic Rhinitis Symptoms Using The Nasal Allergen Challenge Model - ClinicalTrials.gov (NCT03558997). Stand des Eintrags: 28.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03558997	A1
10	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - ClinicalTrials.gov (NCT03411837). Stand des Eintrags: 28.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03411837	A1
11	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-EE-1774 2018-000844-25 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) - ClinicalTrials.gov (NCT03633617). Stand des Eintrags: 18.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633617	A1
12	NCT03293030	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03293030). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293030	A1
13	NCT03930732	Sanofi (2019): EFC15804 2018-001953-28 (EudraCT Number) U1111-1211-8804 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation - ClinicalTrials.gov (NCT03930732). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03930732	A1
14	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16114 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy) - ClinicalTrials.gov (NCT03682770). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682770	A1

15	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RαR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03694158). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694158	A1
16	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03428646). Stand des Eintrags: 14.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03428646	A1
17	NCT03560466	Sanofi (2018): LTS14424 2017-003317-25 (EudraCT Number) U1111-1200-1757 (Other Identifier: UTN) - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03560466). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03560466	A1
18	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R3500-AD-1798 2018-001543-30 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03736967). Stand des Eintrags: 14.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03736967	A1
19	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03782532). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03782532	A1
20	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - ClinicalTrials.gov (NCT03595488). Stand des Eintrags: 06.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03595488	A1
21	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1539 2016-000955-28 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03346434). Stand des Eintrags: 14.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434	A1
22	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 U19AI117673 (U.S. NIH Grant/Contract) UM2AI117870 (U.S. NIH Grant/Contract) NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 (Other Identifier: DAIT NIAID) - Effect of Dupilumab (Anti-IL4Rα) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study -	A1

		ClinicalTrials.gov (NCT03389893). Stand des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03389893	
23	NCT03861455	University Hospital, Toulouse (2018): RC31/18/0269 2018-002830-19 (EudraCT Number) - DUPECZEMAIN : Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT03861455). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03861455	A1
24	NCT03387852	Sanofi (2017): ACT15102 2017-003289-29 (EudraCT Number) U1111-1194-2185 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting β2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03387852). Stand des Eintrags: 19.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387852	A1
25	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - ClinicalTrials.gov (NCT03884842). Stand des Eintrags: 21.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884842	A1
26	NCT02948959	Sanofi (2016): EFC14153 2016-001607-23 (EudraCT Number) U1111-1179-4851 (Other Identifier: UTN) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02948959). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02948959	A1
27	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03935971). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03935971	A1
28	NCT02647086	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02647086). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02647086	A1
29	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT03983460). Stand	A1

		des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460	
30	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R3500-AS-1633 2016-003165-26 (EudraCT Number) SAR440340 (Other Identifier: Sanofi) - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03112577). Stand des Eintrags: 28.05.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03112577	A1
31	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2018-4246 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - ClinicalTrials.gov (NCT03678545). Stand des Eintrags: 24.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03678545	A1
32	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1652 2016-004997-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥6 Years to <12 Years of Age, With Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03345914). Stand des Eintrags: 27.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03345914	A1
33	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-01 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept Phase 2, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. - ClinicalTrials.gov (NCT03749135). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749135	A1
34	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 to <18 Years With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02407756). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407756	A6
35	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-02 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03749148). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749148	A1
36	NCT02755649	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 - A Phase 3 Study Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab Administered to Adult Patients With Severe Atopic	A1

		Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Are Intolerant to Oral Cyclosporine A, or When This Treatment is Not Medically Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT02755649). Stand des Eintrags: 11.05.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755649	
37	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT02379052). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379052	A1
38	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277769). Stand des Eintrags: 16.10.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277769	A1
39	NCT03359356	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - ClinicalTrials.gov (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03359356	A1
40	NCT02260986	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02260986). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986	A1
41	NCT03738397	AbbVie (2018): M16-046 2018-002264-57 (EudraCT Number) - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03738397). Stand des Eintrags: 18.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A1
42	NCT02395133	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1415 2014-003384-38 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02395133). Stand des Eintrags: 04.12.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02395133	A1
43	NCT02414854	Sanofi (2015): EFC13579 2014-004940-36 (EudraCT Number) U1111-1163-1293 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02414854).	A1

		Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414854	
44	NCT02912468	Sanofi (2016): EFC14146 2015-003101-42 (EudraCT Number) U1111-1178-5390 (Other Identifier: UTN) - 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 Intranasal Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT02912468). Stand des Eintrags: 15.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912468	A1
45	NCT02898454	Sanofi (2016): EFC14280 2015-001314-10 (EudraCT Number) U1111-1170-7180 (Other Identifier: UTN) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02898454). Stand des Eintrags: 26.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898454	A1
46	NCT02210780	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT02210780). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210780	A2
47	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277743). Stand des Eintrags: 21.11.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277743	A1
48	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): None - Dupilumab Compassionate Use Study - ClinicalTrials.gov (NCT03020810). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03020810	A1
49	NCT02134028	Sanofi (2014): LTS12551 2013-003856-19 (EudraCT Number) U1111-1117-6745 (Other Identifier: UTN) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02134028). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02134028	A1
50	NCT02528214	Sanofi (2015): EFC13691 2015-001573-40 (EudraCT Number) U1111-1170-7152 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02528214). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02528214	A1

51	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01979016). Stand des Eintrags: 22.04.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01979016	A1
52	NCT01949311	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1225 2013-001449-15 (EudraCT Number) - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - ClinicalTrials.gov (NCT01949311). Stand des Eintrags: 04.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949311	A1
53	NCT01920893	Sanofi (2013): ACT12340 2013-001803-35 (EudraCT Number) U1111-1130-6475 (Other Identifier: UTN) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01920893). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01920893	A1
54	NCT01859988	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01859988). Stand des Eintrags: 28.08.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01859988	A1
55	NCT02573233	Sanofi (2015): PDY14192 2015-001572-22 (EudraCT Number) U1111-1170-7168 (Other Identifier: UTN) - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02573233). Stand des Eintrags: 28.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573233	A1
56	NCT01639040	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01639040). Stand des Eintrags: 13.10.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01639040	A1
57	NCT01537640	Sanofi (2012): PKM12350 U1111-1119-3152 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Different SAR231893 Drug Products After Administration of a Single Subcutaneous Dose to Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01537640). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537640	A1

58	NCT01537653	Sanofi (2012): TDU12265 U1111-1127-2719 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Ascending Single Subcutaneous Doses of SAR231893/REGN668 in Healthy Japanese Adult Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01537653). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537653	A1
59	NCT01548404	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01548404). Stand des Eintrags: 10.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01548404	A1
60	NCT03050151	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03050151). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050151	A6
61	NCT01854047	Sanofi (2013): DRI12544 2013-000856-16 (EudraCT Number) U1111-1138-3962 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT01854047). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01854047	A1
62	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 (Other Identifier: UTN) - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01312961). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01312961	A1
63	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01385657). Stand des Eintrags: 28.10.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01385657	A1
64	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03549416). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A1

65	NCT01259323	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01259323). Stand des Eintrags: 04.10.2012. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01259323	A1
66	NCT01015027	Regeneron Pharmaceuticals (2009): R668-AS-0907 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Intravenously Administered REGN668 in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01015027). Stand des Eintrags: 17.06.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01015027	A1
67	NCT03720470	Pfizer (2018): B7451029 COMPARE (Other Identifier: Alias Study Number) 2018-002573-21 (EudraCT Number) - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT03720470). Stand des Eintrags: 17.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	A1
68	NCT01484600	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-HV-1108 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT01484600). Stand des Eintrags: 14.03.2012. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484600	A1
69	NCT03679676	Stanford University (2018): Pending - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT03679676). Stand des Eintrags: 25.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03679676	A1
70	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT03358693). Stand des Eintrags: 25.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693	A1
71	NCT03057860	Technische Universität Dresden (2017): EK-118032016 - TREATgermany: German National Clinical Registry: Treatment and Medical Care of Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03057860). Stand des Eintrags: 08.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03057860	A1
EU-CTR			
72	2018-001543-30	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2019): R3500-AD-1798 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2A STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF REGN3500	A1

		MONOTHERAPY AND COMBINATION OF REGN3500 PLUS DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-001543-30). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001543-30	
73	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - 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) - EU-CTR (2014-004940-36). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	A1
74	2017-003317-25	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): LTS14424 - One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study - EU-CTR (2017-003317-25). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A1
75	2018-000844-25	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE) - EU-CTR (2018-000844-25). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000844-25	A1
76	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551Clinical Trial - EU-CTR (2017-002134-23). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A1
77	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2016): LTS12551 - 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 - EU-CTR (2013-003856-19). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A1
78	2018-002830-19	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - EU-CTR (2018-002830-19). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	A1
79	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - EU-CTR (2013-000856-16). [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	
80	2017-003289-29	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): ACT15102 - SAR440340/REGN3500 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Asthma who are not well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) plus Long-acting β2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - EU-CTR (2017-003289-29). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	A1
81	2016-001607-23	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2017): EFC14153 - 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 (2016-001607-23). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	A1
82	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14146 - 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 - EU-CTR (2015-003101-42). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1
83	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-001262-25). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001262-25	A1
84	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - EU-CTR (2015-001572-22). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1
85	2015-001314-10	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14280 - 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 (2015-001314-10). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1
86	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2019): EFC15804 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled,	A1

		Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation - EU-CTR (2018-001953-28). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28	
87	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - 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 (2013-001803-35). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1
88	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-004458-41). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004458-41	A1
89	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - EU-CTR (2015-001573-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1
90	2018-002264-57	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-046 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2018-002264-57). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A1
91	2018-003642-17	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DER-MATITIS PATIENTS - EU-CTR (2018-003642-17). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A1
92	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1021 - 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 - EU-CTR (2012-003651-11). [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	
93	2018-002573-21	Pfizer Inc. (2018): B7451029 - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-002573-21). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21	A1
94	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients ≥6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-004997-16). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A1
95	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1412 - 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 (2014-003263-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A2
96	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1539 - 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 (2016-000955-28). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	A1
97	2013-001449-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1225 - AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS - EU-CTR (2013-001449-15). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	A1
98	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1415 - 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. - EU-CTR (2014-003384-38). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A1
99	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): R668-AD-1117 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose	A1

		study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis - EU-CTR (2011-003836-29). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	
100	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1224 - 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 - EU-CTR (2013-003254-24). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	A1
101	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - 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 - EU-CTR (2015-002653-35). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	A1
102	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1334 - 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 (2014-001198-15). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A1
103	2018-004073-27	ARCI (trade name LYON RECHERCHE CLINIQUE : LyREC) (2019): 18082A0002 - Dupilumab impact on skin resident memory T cells - EU-CTR (2018-004073-27). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27	A1
104	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1416 - 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 (2014-002619-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	A1
105	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - 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 - EU-CTR (2012-000946-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A1
WHO ICTRP			

106	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2012-000946-37-HU). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000946-37-HU	A1
107	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): 2011-003836-29-HU R668-AD-1117 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2011-003836-29-DE). Stand des Eintrags: 01.10.2013. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003836-29-DE	A1
108	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2014): LTS12551 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2013-003856-19-ES). Stand des Eintrags: 01.06.2014. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003856-19-ES	A1
109	NCT01015027	Regeneron Pharmaceuticals (2009): R668-AS-0907 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Intravenously Administered REGN668 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01015027). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015027	A1
110	NCT01259323	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01259323). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259323	A1
111	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01385657). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385657	A1

112	NCT01484600	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-HV-1108 - Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01484600). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484600	A1
113	NCT01537640	Sanofi (2012): PKM12350 U1111-1119-3152 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Different SAR231893 Drug Products After Administration of a Single Subcutaneous Dose to Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01537640). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537640	A1
114	NCT01537653	Sanofi (2012): TDU12265 U1111-1127-2719 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Ascending Single Subcutaneous Doses of SAR231893/REGN668 in Healthy Japanese Adult Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01537653). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537653	A1
115	NCT01548404	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - 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 - WHO ICTRP (NCT01548404). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548404	A1
116	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01979016). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979016	A1
117	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1412 - A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 to - WHO ICTRP (EUCTR2014-003263-37-HU). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003263-37-HU	A2
118	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2013-001803-35-BE). Stand des Eintrags:	A1

		01.08.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001803-35-BE	
119	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - WHO ICTRP (EUCTR2013-000856-16-IT). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	A1
120	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): 107969 2012-003651-11-HU R668-AD-1021 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2012-003651-11-CZ). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-CZ	A1
121	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1334 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (EUCTR2014-001198-15-EE). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-EE	A1
122	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 to - WHO ICTRP (NCT02407756). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407756	A6
123	NCT02647086	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02647086). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647086	A1
124	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 2013-003254-24-DE R668-AD-1224 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2013-003254-24-CZ). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL:	A1

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-CZ	
125	2014-003384-38	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. - Liberty AD Solo - Continue - WHO ICTRP (EUCTR2014-003384-38-LT). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003384-38-LT	A1
126	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14146 - 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 Intranasal Corticosteroids - WHO ICTRP (EUCTR2015-003101-42-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003101-42-GB	A1
127	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1416 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (EUCTR2014-002619-40-DE). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-DE	A1
128	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2014-004940-36-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	A1
129	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2015-002653-35-DE). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-DE	A1
130	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once	A1

		Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - WHO ICTRP (NCT01312961). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	
131	NCT01639040	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - 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 - WHO ICTRP (NCT01639040). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639040	A1
132	NCT01859988	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01859988). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859988	A1
133	NCT02210780	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT02210780). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210780	A2
134	NCT02260986	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - 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 - WHO ICTRP (NCT02260986). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986	A1
135	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277743). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277743	A1
136	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277769). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff:	A1

		04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277769	
137	NCT02755649	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 - 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 - WHO ICTRP (NCT02755649). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755649	A1
138	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - VENTURE - WHO ICTRP (EUCTR2015-001573-40-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001573-40-NL	A1
139	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - WHO ICTRP (EUCTR2015-001572-22-DE). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001572-22-DE	A1
140	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT02379052). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379052	A1
141	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): PRO16120334 - Dupilumab Compassionate Use Study - WHO ICTRP (NCT03020810). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020810	A1
142	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-003165-26 R3500-AS-1633 SAR440340 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - WHO ICTRP (NCT03112577). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112577	A1
143	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - WHO ICTRP (NCT03549416).	A1

		Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549416	
144	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - WHO ICTRP (NCT03411837). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411837	A1
145	NCT03050151	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03050151). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050151	A6
146	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551Clinical Trial - WHO ICTRP (EUCTR2017-002134-23-FR). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002134-23-FR	A1
147	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428646	A1
148	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - WHO ICTRP (NCT03595488). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595488	A1
149	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - WHO ICTRP (NCT03358693). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693	A1
150	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2018-4246 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - WHO ICTRP (NCT03678545). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03678545	A1
151	NCT03679676	Stanford University (2018): Pending - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT	A1

		Outcomes - WHO ICTRP (NCT03679676). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679676	
152	NCT03675022	Brigham and Women's Hospital (2018): 2018P001031 - Effect of Dupilumab on Sleep Apnea Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis - WHO ICTRP (NCT03675022). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675022	A1
153	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-004458-41-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004458-41-DE	A1
154	NCT02414854	Sanofi (2015): 2014-004940-36 EFC13579 U1111-1163-1293 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02414854). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414854	A1
155	NCT02528214	Sanofi (2015): 2015-001573-40 EFC13691 U1111-1170-7152 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - WHO ICTRP (NCT02528214). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528214	A1
156	NCT03558997	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16115 - A Study To Evaluate The Efficacy Of Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy To Reduce Provoked Allergic Rhinitis Symptoms Using The Nasal Allergen Challenge Model - WHO ICTRP (NCT03558997). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558997	A1
157	2018-002830-19	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - DUPECZEMAIN - WHO ICTRP (EUCTR2018-002830-19-FR). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR	A1

158	NCT02898454	Sanofi (2016): 2015-001314-10 EFC14280 U1111-1170-7180 - 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 - WHO ICTRP (NCT02898454). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898454	A1
159	2018-003642-17	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DER-MATITIS PATIENTS - WHO ICTRP (EUCTR2018-003642-17-AT). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003642-17-AT	A1
160	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-001262-25-DE). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001262-25-DE	A1
161	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, =6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2016-004997-16-CZ). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	A1
162	NCT02573233	Sanofi (2015): 2015-001572-22 PDY14192 U1111-1170-7168 - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02573233). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573233	A1
163	NCT03293030	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03293030). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293030	A1
164	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilimuab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - WHO	A1

		ICTRP (NCT03667014). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667014	
165	NCT03359356	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359356	A1
166	NCT03861455	University Hospital, Toulouse (2018): 2018-002830-19 RC31/18/0269 - DUPECZEMAIN : Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - WHO ICTRP (NCT03861455). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861455	A1
167	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-004997-16 R668-AD-1652 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, =6 Years to - WHO ICTRP (NCT03345914). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345914	A1
168	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - WHO ICTRP (NCT03884842). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884842	A1
169	JPRN-UMIN000036256	Showa university (2019): - Indirect comparison of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma - dupilumab versus benralizumab in inadequately controlled asthma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036256). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	A1
170	JPRN-UMIN000036337	Japanese Red Cross Medical Center (2019): - Prospective study on identification of clinical predictive biomarkers and efficacy/safety of dupilumab for uncontrolled asthma - J-DREAM - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036337). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036337	A1
171	NCT03387852	Sanofi (2017): 2017-003289-29 ACT15102 U1111-1194-2185 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the	A1

		Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting ß2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - WHO ICTRP (NCT03387852). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387852	
172	NCT03793608	Regeneron Pharmaceuticals (2019): 2018-003133-15 R668-ALG-1702 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy - WHO ICTRP (NCT03793608). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793608	A1
173	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16114 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy) - WHO ICTRP (NCT03682770). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682770	A1
174	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RaR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - WHO ICTRP (NCT03694158). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694158	A1
175	NCT03930732	Sanofi (2019): 2018-001953-28 EFC15804 U1111-1211-8804 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation - WHO ICTRP (NCT03930732). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03930732	A1
176	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03935971). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935971	A1
177	NCT03936335	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - WHO ICTRP (NCT03936335). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03936335	A1

178	NCT03620747	Sanofi (2018): 2017-002134-23 LPS15023 U1111-1196-5369 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03620747). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620747	A1
179	NCT03912259	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03912259). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03912259	A1
180	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-01 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept Phase 2, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. - WHO ICTRP (NCT03749135). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749135	A1
181	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-02 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment - WHO ICTRP (NCT03749148). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749148	A1
182	NCT01949311	Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2013-001449-15 R668-AD-1225 - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - WHO ICTRP (NCT01949311). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949311	A1
183	NCT02134028	Sanofi (2014): 2013-003856-19 LTS12551 U1111-1117-6745 - 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 - WHO ICTRP (NCT02134028). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134028	A1
184	NCT02948959	Sanofi (2016): 2016-001607-23 EFC14153 U1111-1179-4851 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to - WHO ICTRP (NCT02948959). Stand des	A1

		Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948959	
185	NCT03560466	Sanofi (2018): 2017-003317-25 LTS14424 U1111-1200-1757 - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - WHO ICTRP (NCT03560466). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560466	A1
186	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT03782532). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782532	A1
187	NCT03886493	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): IRB00182718 J18116 - Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT03886493). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886493	A1
188	CTRI/2019/01/016928	Sanofi Synthelabo India Pvt Limited (2019): NIL - A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Dupilumab in patients with persistent asthma - Dupilumab - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/016928). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016928	A1
189	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-000955-28 R668-AD-1539 - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 Months to - WHO ICTRP (NCT03346434). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346434	A1
190	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 U19AI117673 UM2AI117870 - Effect of Dupilumab (Anti-IL4Ra) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - WHO ICTRP (NCT03389893). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389893	A1
191	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-000844-25 R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) - WHO ICTRP (NCT03633617). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff:	A1

		04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633617	
192	NCT03720470	Pfizer (2018): 2018-002573-21 B7451029 COMPARE - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (NCT03720470). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720470	A1
193	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-001543-30 R3500-AD-1798 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03736967). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736967	A1
194	NCT03738397	AbbVie (2018): 2018-002264-57 M16-046 - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03738397). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397	A1
195	NCT03738397	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - WHO ICTRP (NCT03983460). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983460	A1
196	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992417	A1
197	JPRN-JapicCTI-184089	Sanofi K.K. (2018): NCT03620747 - Open-label, interventional, cohort study to evaluate long-term safety of dupilumab in patients with moderate to severe asthma who completed the TRAVERSE-LTS12551 clinical trial - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184089). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184089	A1
198	JPRN-UMIN000036992	Sanofi K.K. (2019): - Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - Dupixent Specified	A1

		Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036992). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036992	
199	JPRN-UMIN000032807	Sanofi K.K (2018): Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000032807). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 04.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A7
PharmNet.Bund			
200	2018-001543-30	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2A STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF REGN3500 MONOTHERAPY AND COMBINATION OF REGN3500 PLUS DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - PharmNet.Bund (2018-001543-30). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
201	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2017): Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551Clinical Trial - PharmNet.Bund (2017-002134-23). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
202	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients >=6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitisPIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-004997-16). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
203	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged >=6 months to <6 years with severe atopic dermatitisPIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-000955-28). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
204	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): 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 (2015-003101-42). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
205	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab	A1

		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 - PharmNet.Bund (2015-002653-35). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
206	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - PharmNet.Bund (2015-001572-22). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
207	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2014): 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 (2014-004940-36). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
208	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-003384-38). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
209	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-003263-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
210	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-001198-15). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
211	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 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 (2014-002619-40). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

212	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): 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 - PharmNet.Bund (2013-003254-24). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
213	2013-001449-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS - PharmNet.Bund (2013-001449-15). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
214	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): 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 (2012-003651-11). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
215	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): 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 (2012-000946-37). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
216	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): 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 (2011-003836-29). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
217	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement France (2013): 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 (2013-003856-19). [Zugriff: 04.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform			

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 4-145 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 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1526

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Monotherapie mit begleitender Basistherapie, bei jugendlichen Patienten von ≥ 12 - < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Dupilumab 300 mg Q4W, Dupilumab 300 mg Q2W für Patienten ≥ 60 kg oder 200 mg Q2W für Patienten < 60 kg, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: Amendment 3, 23. Februar 2018: • Verschiebung des Endpunkts „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Peak Pruritus NRS von ≥ 3 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline“ zu den sekundären Key-Endpunkten • Hinzufügen des Endpunkts „Zeit bis zum Einsetzen einer Verbesserung des Peak Pruritus NRS von ≥ 3 Punkten während der 16-wöchigen Behandlung gegenüber Baseline“ zu den weiteren Endpunkten • Änderung und Neuordnung der hierarchischen Testprozedur • Klarstellung zum Einschlusskriterium # 8 • Klarstellung zur Bestimmung von Biomarker aus „Serum“ anstatt „Plasma/Serum“ Amendment 2, 5. Juli 2017: • Aufnahme des Ausschlusskriteriums # 9 „Behandlung mit Crisaborol innerhalb von 2 Wochen vor Baseline Visite“ • Änderung des Ausschlusskriteriums # 19: CPK > 2.5× ULN zu CPK > 5× ULN • Korrektur des Volumens für 200 mg von 1.0 ml zu 1.14 ml • Klarstellung zum Applikationsort von Moisturizers durch die Entfernung des Abschnitts „on the area(s) of nonlesional skin designated for such assessments” im dritten Satz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügen von Crisaborol zur Liste der verbotenen Therapien • Im ursprünglichen Protokoll konnten Patienten erst bei Erfüllung bestimmter Kriterien am Ende der Behandlungsphase in die offene, einarmige Verlängerungsstudie (AD-1434) eintreten. Patienten die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden zuerst in einer 12-wöchigen Follow-Up Phase nachbeobachtet bevor sie in die Verlängerungsstudie eintreten konnten. Geändert wurde diese wie folgt: nur Patienten die eine Aufnahme in die Verlängerungsstudie ablehnen, werden stattdessen in einer 12-wöchigen Follow-Up Phase nachbeobachtet. • Wenn die Baseline-Visite (Tag 1) innerhalb von 14 Tagen nach der Screening-Visite durchgeführt wird, muss keine erneute Untersuchung der Hämatologie und klinischen Chemie durchgeführt werden • Entfernung der Untersuchung der Hämatologie und klinischen Chemie zu Woche 2 und 12 • Entfernung des Schmerz-VAS Assessments zur Telefon-Visite 16 • Anpassungen im Text für TNSS "The Total Nasal Symptom Score (TNSS) were used to assess the effect of study drug on symptoms of allergic rhinitis. The summed score will include the following 5 ~~4 nasal~~ symptoms: rhinorrhea, nasal congestion, nasal itching, and sneezing, <u>and difficulty in sleeping</u>, each rated..." • Zur Klarstellung wurde die IGA-Skala direkt ins Protokoll (Appendix 2) hinzugefügt, auch wenn der IGA bereits Bestandteil der Wirksamkeitsbestimmung ist • Hinzufügen der Erfassung von UE mit dem zusätzlichen Hinweis ob diese in Verbindung mit der Studiendurchführung stehen • Aktualisierung der UESI-Liste im Dupilumab-Programm aufgrund der Informationen aus den Phase III Studien mit Erwachsenen • Auf Anfrage seitens der FDA wurde zur Klarstellung im SAP die Anwendung der Mantel-Fleiss Kriterien mit aufgeführt • Auf Anfrage seitens der FDA wurden detailliertere Angaben zur Methodik der Multiplen Imputation bei stetigen Endpunkten im SAP ergänzt • Auf Anfrage seitens der FDA wurde die hierarchische Testprozedur auf beide Dupilumab-Dosierungen ausgeweitet und eine Endpunkttabelle zur Klarstellung von primären, co-primären, key-sekundären und sekundären Endpunkten hinzugefügt • Redaktionelle Korrekturen Amendment 1, 29. Oktober 2017: • Hinzufügen der 200 mg Q2W Dosierung mit einer Anfangsdosierung von 400 mg zum Q2W-Regime für Patienten < 60 kg • Erhöhung der Fallzahl von 180 auf 240 Patienten • Erhöhung der Behandlungsphase von 12 auf 16 Wochen • Änderung des 4. Punktes des Einschlusskriteriums # 8 • Änderung des Einschlusskriteriums # 11 • Änderung des Ausschlusskriteriums # 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügen eines neuen Ausschlusskriteriums als # 3 • Änderung des Ausschlusskriteriums # 4 (vorherige # 3) • Änderung des Ausschlusskriteriums # 12 (vorherige # 11) • Änderung des Ausschlusskriteriums # 18 (vorherige # 17) • Änderung des Ausschlusskriteriums # 22 (vorherige # 21) und zusätzliche Klarstellung, dass Patienten mit positiven Testergebnis für verschreibungspflichtige Medikamente weiterhin an der Studie teilnehmen können • Änderungen im Visiten-Kalender • Entfernung der Hierarchie für Endpunkte unter Multiplicity Consideration, stattdessen werden Details im SAP aufgeführt • Änderungen in der Liste von primären Endpunkten • Änderungen in der Liste von sekundären Endpunkten • Änderungen in der Liste von weiteren Endpunkten • Entfernung der Liste „Other Endpoints and Assessments" mit Verweis auf den SAP • Änderung der Anzahl an Imputationen von 50 zu multiplen • Hinzufügen einer Beschreibung der Power-Kalkulation • Sprachliche Anpassungen im Abschnitt 9.5.2.1 • Korrektur der IND Nummer • Hinzufügen von "Regulatory approvals will also be obtained where required by local legislation." • Aktualisierung der Einleitung durch Hinzufügen von Informationen zum aktuellen Kenntnisstand im Dupilumab-Programm • Aktualisierung der Gründe für kurzzeitige Behandlungsabbrüche • Änderungen im Abschnitt 5.8 "Continuation of Dupilumab Treatment in an Open-Label Extension Study" • Klarstellung zum Training der Patienten für die Nutzung des eDiaries • Sprachliche Änderungen im Abschnitt 6.2 „Study Procedures" • Anpassungen der Liste für UESIs • Änderung im Biomarker Procedure Abschnitt • Änderung der Definition von Begleittherapien und -behandlungen • Entfernung des Abschnitts zu Cytochrom P450 • Mehrere Änderungen und Klarstellungen zum ADA Assay • Redaktionelle Anpassungen zu Klarstellungen und Vereinheitlichung
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Jungen oder Mädchen ≥ 12 bis < 18 Jahre zur Screening-Visite 2. Diagnose der AD gemäß den Consensus Criteria der American Academy of Dermatology zur Screening-Visite 3. Chronische AD seit mindestens einem Jahr vor der Screening-Visite 4. IGA ≥ 3 (auf der IGA-Skala von 0 bis 4) bei der Screening- und Baseline-Visite

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. EASI-Score ≥ 16 bei der Screening- und Baseline-Visite 6. Baseline Juckreiz Symptomatik NRS ≥ 4 7. ≥ 10 % BSA von AD betroffener Körperoberfläche bei der Screening- und Baseline-Visite 8. Dokumentierte jüngere Geschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite) von unzureichender klinischer Antwort auf topische Behandlung: • 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 (± TCI 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 Wash-Out Phase potentiell geeignet für eine Dupilumab-Behandlung • Kritische Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken bei der Anwendung, z. B. aufgrund von Intoleranz, Überempfindlichkeiten, Hautatrophien, systemische Effekte • 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 9. Zweimal tägliche Verwendung einer stabilen Dosis Emollentien (Moisturizer) für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite (Hinweis: Zu Einschränkungen in Bezug auf Emollentien siehe Ausschlusskriterium # 9) 10. Fähigkeit und Bereitschaft, das Protokoll zu befolgen 11. Fähigkeit, studienbezogene Fragen zu verstehen und zu beantworten 12. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung (ICF) durch die Eltern oder Erziehungsberechtigten. Unterzeichnung einer Willenserklärung (IAF) durch den Patienten <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Teilnehmer einer vorherigen klinischen Studie mit Dupilumab 2. Behandlung mit einem systemischen Prüfpräparat vor der Baseline-Visite 3. Behandlung mit einem topischen Prüfpräparat innerhalb von vier Wochen oder fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der Baseline-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist 4. Behandlung mit TCS oder TCI innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite (Erneutes Screening ist möglich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Verwendung einer der folgenden Behandlungen innerhalb von vier Wochen vor der Baseline-Visite oder jeder Zustand, welcher nach Meinung des Prüfarztes eine solche Behandlung innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung mit Studienmedikation erfordern wird: • Immunsuppressive/immunomodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Glukokortikosteroide, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil, Janus-Kinase-Inhibitoren, Interferon-γ, Azathioprin, Methotrexat etc.) • Phototherapie für AD 6. Behandlung mit folgenden Biologika: • 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 7. Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Visite 8. Geplante oder erwartete Verwendung von unzulässigen Medikamenten und Verfahren 9. Behandlung mit Crisaborol innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite (Hinzugefügt mit Amendment 2) 10. Körpergewicht < 30 kg zur Baseline-Visite 11. 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) 12. Regelmäßiger Solariumsbesuch (öfter als zweimal pro Woche) innerhalb von vier Wochen vor der Baseline-Visite 13. 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 Hinweis: Die Patienten konnten nach Abklingen der Infektion erneut gescreent werden. 14. 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 15. Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test beim Screening 16. Diagnostizierte Hepatitis B Infektion oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder anti-HBc-Antikörper (HBcAb) Testergebnis Hinweis: Bei einem nicht eindeutigen HBsAg- oder HBcAb-Testergebnis wurde der Test einmal wiederholt. Im Falle eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		weiteren nicht eindeutigen Ergebnisses wurde das Ergebnis als positiv gewertet. 17. Diagnostizierte Hepatitis C Infektion oder positives Hepatitis-C-Antikörper Testergebnis 18. Aktuelle Behandlung einer Hepatitis-Erkrankung einschließlich aber nicht beschränkt auf akute oder chronische Hepatitis, Leberzirrhose, Leberversagen oder anderer Lebererkrankungen, die sich durch einen bleibenden 3-fachen über ULN erhöhten Transaminasen-Spiegel aufzeigen (Bestätigung durch Testwiederholungen mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen) während der Screening-Phase 19. Auftreten einer oder mehrerer anormale Laborwerte bei der Screening-Visite: o Thrombozytenzahl: $\leq 100\times10^3/\mu L$ o Neutrophile: $< 1{,}5\times10^3/\mu L$ o Kreatin-Phosphokinase (CPK): > 5× ULN o Serumkreatinin: > 1,5× ULN Hinweis: Nur nach wiederholten Testergebnis wurde der Patient ausgeschlossen 20. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten 21. Vorgeschichte einer Malignität vor der Baseline-Visite 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 23. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von zwei Jahren vor der Screening-Visite, oder Nachweis eines vermuteten Missbrauchs anhand positiven Labortests bei der Screening-Visite Hinweis: Bei positiven Drogentest auf verschreibungspflichtige Medikamente kann der Patient bei Nachweis der medizinischen Notwendigkeit eingeschlossen werden 24. 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 ≥ 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. demyelinisierenden Erkrankungen), aktiven schweren Autoimmun-erkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche Darmerkrankungen, 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). 25. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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). 26. Patienten, die von einer Justiz- oder Verwaltungsbehörde in eine psychiatrische Anstalt eingewiesen wurden 27. Geplante oder erwartete größere chirurgische Eingriffe während des Studienzeitraums 28. Patient oder jemand aus seiner unmittelbaren Familie war Mitglied des Prüfarztteams 29. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen 30. Sexuell aktive und gebärfähige Frauen*, die nicht bereit sind während der gesamten Studiendauer und für 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, eine angemessene Verhütungsmethode** zu verwenden. *in dieser Studie wurden alle Frauen, die ihre erste Menstruationsperiode hatten und sexuell aktiv sind als gebärfähige Frauen gezählt. Frauen, die während der Studie ihre erste Menstruationsperiode hatten und sexuell aktiv waren, mussten ebenfalls eine angemessene Verhütungsmethoden anwenden um weiterhin an der Studie teilzunehmen. **Angemessene Verhütungsmethoden sind: weibliche Sterilisierung (mit dokumentierter Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder Ligatur der Eileiter), 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	45 Studienzentren in den USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**<u>Screeningphase (5 Wochen):</u>** Ab Tag -7 vor Randomisierung verwenden alle drei Behandlungsarme zweimal täglich Emollentien. **<u>Behandlungsphase (16 Wochen):</u>** <u>Dupilumab Q4W Gruppe:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach aller 4 Wochen 300 mg Dupilumab subkutan, um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab Dosis ein Placebo subkutan verabreicht <u>Dupilumab Q2W Gruppe:</u> Bei Patienten ≥ 60 kg: Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan; Bei Patienten < 60 kg: Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 200 mg Dupilumab subkutan

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontrollgruppe: Alle 2 Wochen Verabreichung einer subkutanen Placebo-Injektion Hintergrundtherapie: Verwendung von Emollentien zweimal täglich in allen Behandlungsarmen. Rescue-Therapie: Wenn medizinisch notwendig wurde nach Ermessen des Prüfarztes Rescue-Therapie angewendet. Wenn möglich wurde zunächst mit topischen Therapien begonnen. Erst wenn nach 7 Tagen eine angemessene Verbesserung ausblieb, konnten systemische Therapie angewendet werden. Anwendungen von systemischen Therapien führten zum Behandlungsabbruch, die Patienten wurden aber aufgefordert weiterhin an der Studie teilzunehmen. **Follow-up Phase (12 Wochen):** 12-wöchige Nachbeobachtung, wenn die Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) abgelehnt wird
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	Das Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab, als Monotherapie bei Patienten von ≥ 12 - < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Primäres und co-primäres Zielkriterium (für EU und EU-Referenzmärkte): • Anteil der Patienten mit EASI 75 (75%ige Verbesserung des EASI gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 zu Woche 16 (auf einer 5-Punkte Skala) Sekundäre Zielkriterien (für EU und EU-Referenzmärkte): • Veränderung des EASI Scores von Baseline zu Woche 16 • Veränderung der Peak Pruritus NRS von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Peak Pruritus NRS von ≥ 3 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Peak Pruritus NRS von ≥ 4 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 Weitere sekundäre Zielkriterien: • Anteil der Patienten mit EASI 50 (50%ige Verbesserung des EASI gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit EASI 90 (90%ige Verbesserung des EASI gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Zeit bis zum Einsetzen einer Verbesserung der Peak Pruritus NRS von ≥ 3 Punkten gegenüber Baseline-Wert während der 16-wöchigen Behandlungsphase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum Einsetzen einer Verbesserung der Peak Pruritus NRS von ≥ 4 Punkten gegenüber Baseline-Wert während der 16-wöchigen Behandlungsphase • Veränderung des BSA von Baseline zu Woche 16 • Prozentuale Änderung des SCORAD von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des CDLQI von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des POEM von Baseline zu Woche 16 • Veränderung der Peak Pruritus NRS von Baseline zu Woche 16 • Prozentuale Änderung der Peak Pruritus NRS von Baseline zu Woche 4 • Veränderung des HADS von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der Peak Pruritus NRS von ≥ 4 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 4 • Inzidenz von Hautinfektionen (Herpes Infektionen ausgeschlossen) bis zur Woche 16 • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis zur Woche 16 <u>Weitere Zielkriterien:</u> • Anteil der Patienten mit SCORAD 50 (50%ige Verbesserung des SCORAD gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit SCORAD 75 (75%ige Verbesserung des SCORAD gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit SCORAD 90 (90%ige Verbesserung des SCORAD gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Patient Global Assessment of Disease: Anteil der Patienten mit keinen oder milden Anzeichen der Krankheit zu Woche 16 • Patient Global Assessment of Treatment: Anteil der Patienten, die ihre Ekzemsymptome als „viel besser“ bewerten, zu Woche 16 • Pruritus Categorical Scale: Anteil der Patienten ohne oder mit mildem Juckreiz zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IGA von ≥ 2 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 • Veränderung des ACQ-5 von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des TNSS von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des GISS von Baseline zu Woche 16 • Anzahl der fehlenden Schultage während der Behandlungsphase • Durchschnitt der wöchentlich erhobenen VAS zu „Schmerzen am Verabreichungsort“ bis zur Woche 16 <u>Pharmakokinetische Zielkriterien:</u> • Verschiedene PK-Bestimmungen zur Dupilumab-Konzentration im Serum <u>Antikörper Zielkriterien:</u> • Verschiedene Bestimmungen zu Anti-Dupilumab-Antikörper im Serum
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Rekrutierungszahl: 240 Es wird geschätzt, dass mit 80 Patienten pro Behandlungsgruppe bei 2-seitigen 0,5-Signifikanzniveau, die Studie eine Power von 98 % hat, um im Vergleich Dupilumab Q2W vs. Kontrollgruppe in Bezug auf die Patienten, welche zu Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 erreichen, einen Unterschied von 28 % zwischen der Behandlung mit Dupilumab und der Behandlung mit Placebo festzustellen; dabei wird angenommen, dass der Anteil für Dupilumab Q2W bei 37 % und für Placebo bei 9 % liegt. Mit derselben Anzahl an Patienten wird im selben Vergleich auch eine Power von 99 % erreicht, wenn man annimmt, dass der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI 75 erreichen, für Dupilumab Q2W bei 48 % und für Placebo bei 13 % liegt.
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	Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten wurden zentral per IVRS/IWRS randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 und wurde stratifiziert nach: • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 vs. IGA 4) • Gewicht zu Baseline (< 60 kg vs. ≥ 60 kg)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung; anschließend Randomisierung per IVRS/IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in	Keine Angabe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) 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 alle 2 Wochen 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. <u>Per Protokoll-Analysis-Set (PPS):</u> Alle Patienten des FAS ohne schwere wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen <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. <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 (Anti-Drug-Antibody) Analyse-Set umfasst alle behandelten Patienten, die Studienmedikation erhielten und die mindestens ein valides ADA-Ergebnis im ADA-Assay nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen.

		Primäre Wirksamkeitsanalyse: 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 Gewicht zu Baseline (< 60 kg vs. ≥ 60 kg)). Umgang mit Studienabbrüchen, Rescue-Therapien und fehlenden Werten: • Bei Studienabbruch wird der Patient als Non-Responder ab dem Zeitpunkt des Studienabbruchs gezählt • Bei Verwendung von Rescue-Therapie wird der Patient als Non-Responder ab dem Zeitpunkt der Anwendung gezählt • Patient mit fehlendem Wert zu Woche 16 wird als Non-Responder gezählt Sensitivitätsanalysen: • # 1: Post-Baseline LOCF (Last Observation Carried Forward)-Methode nach Zensierung für Rescue-Therapie oder Studienabbruch • # 2: 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 Für binäre sekundäre Endpunkte werden dieselben Analyse-Methoden verwendet wie für die primären Endpunkte. Stetige Endpunkte: Werte für Patienten mit Rescue-Therapie Anwendung wurden als fehlende Werte gezählt und mittels Multipler Imputation (MI) über eine Markov Chain Monte Carlo (MCMC) Methode ersetzt. Es wurden 40 komplette Datensätze generiert. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgt nach Ersetzung der fehlenden Werte mittels Covarianzanalyse (ANCOVA). Sensitivitätsanalysen: • # 1: Alle beobachteten Daten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie oder ob die Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden; Fehlende Werte werden mittels MI ersetzt • # 2 ANCOVA Model mit Post-Baseline LOCF-Methode für fehlende Werte • # 3: ANCOVA Model mit WOCF (Worst-Observation-Carried-Forward) -Methode für fehlende Werte Für Überlebenszeitanalysen Analysen: Cox-Regressions Model, Zielvariable ist die Zeit bis zum ersten auftretenden Ereignis in Abhängigkeit von den Faktoren Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen. Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet um den Anteil der Patienten mit Ereignis zu Woche 16 innerhalb der Behandlungsgruppen zu schätzen. Kaplan-Meier Kurven werden dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsendpunkte, Laborparameter, Vitalwerte, Elektrokardiogramm und körperliche Untersuchung: Beschreibung mittels deskriptiver Statistik 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.
	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS berechnet, stratifiziert nach: • Alter (≥ 12 - < 15 / ≥ 15 - < 18) • Geschlecht (weiblich / männlich) • Ethnische Herkunft: Hispanisch oder Latinos (ja / nein) • Rasse (weiß / schwarz / asiatisch / andere) • Dauer der AD (< 13 Jahre / ≥ 13 Jahre) • Alter bei AD-Erkrankung (< 2 Jahre / ≥ 2 Jahre) • Alter bei AD-Erkrankung (< 5 Jahre / ≥ 5 Jahre) • Atopische Erkrankungen in der Familie (ja / nein) • Gewicht (< 60 kg / ≥ 60 kg) • Body-Mass-Index (BMI) (Übergewicht als ≥ 85 Perzentil / < 85 Perzentil) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 / IGA 4) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI < 25 / ≥ 25) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Peak Pruritus NRS < 7 / ≥ 7) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (BSA ≥ 10 % - < 30 % / ≥ 30 % - < 50 % / ≥ 50 %) • Vorbehandlung mit Ciclosporin (ja / nein) • Vorbehandlung mit Methotrexat (ja / nein) • Vorbehandlung mit systemischen Immunsuppressiva (ja / nein) • Vorgeschichte von Asthma (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	<u>Dupilumab-Gruppe Q2W:</u> a) 82 b) 82 c) 82 <u>Dupilumab-Gruppe Q4W:</u> a) 84 b) 83

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) 84 <u>Kontrollgruppe:</u> a) 85 b) 85 c) 85
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: März 2017 Studienende: April 2018 Datenschnitt: 5. April 2018
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.

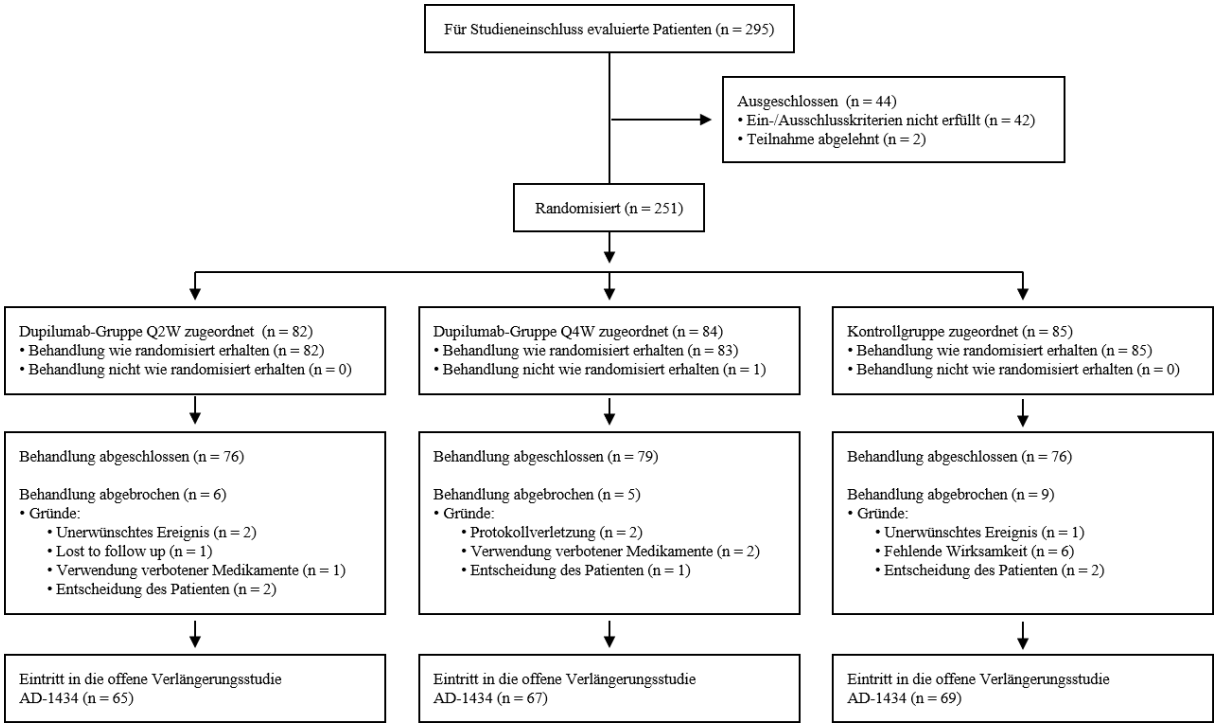

Abbildung 20: Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie AD-1526

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue 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, 2. Oktober 2015: • 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 • 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 Amendment 3, 24. Februar 2015: • Hinzufügen eines Hinweises, dass läsionsfreie Stellen, anhand derer die Hauttrockenheit beurteilt werden soll, mindestens acht Stunden vor der Studienvisite 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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“, „Veränderung des POEM zu Woche 52 gegenüber Baseline“, „Veränderung des HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) zu Woche 52 gegenüber Baseline“ • 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-Schweregrades 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 dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation“ • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 Amendment 2, 22. Oktober 2014: • 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-Therapie vor Woche 2“ zu den Ereignissen, die zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führen • 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)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung des Cut-off-Datums für vorherige Studien Amendment 1, 7. Juli 2014: • 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 primäre Endpunkte forderten. Die Studie wird trotzdem in allen Ländern gleich durchgeführt. • 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: o Hinzufügen der kategorischen Juckreiz-Skala o Hinzufügen des Patient Global Assessment of Treatment o Hinzufügen von AKC, ACQ-5, SNOT-22 o Hinzufügen einer zweiten Frage zur Beurteilung des Juckreizes durch die Patienten o Hinzufügen des Glykierten Hämoglobins (HbA1c) zu den Studienuntersuchungen o Entfernen von 5-DP aus der Studienbewertung o Entfernen von Nässen/Krustenbildung aus der Studienbewertung o Entfernen von Periostin aus der Studienbewertung o 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
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 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: • 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 (± TCI 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 Wash-Out-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. ≥ 10 % läsionale, von AD betroffener Körperoberfläche an Stellen, welche mit mittelstark oder stärker wirksamen TCS behandelt werden können 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 # 4) 9. Fähigkeit und Bereitschaft, das Protokoll zu befolgen 10. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung 11. Fähigkeit, studienbezogene Fragen zu verstehen und zu beantworten Ausschlusskriterien: 1. Teilnehmer einer vorherigen klinischen Studie mit Dupilumab 2. Bekannte Überempfindlichkeit und/oder Intoleranz gegen topische Behandlungen 3. Bei der Baseline-Visite ≥ 30 % der gesamten Läsionsfläche auf Bereichen mit dünner Haut, welche nicht mit mittelstark oder stärker

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Prüfarztes eine solche Behandlung innerhalb der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Studienmedikation erfordern wird: • Immunsuppressive/immunomodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Steroide, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil, Janus-Kinase-Inhibitoren, Interferon-γ, Azathioprin, Methotrexat etc.) • Phototherapie für AD 8. Behandlung mit folgenden Biologika: • 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 9. Die Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 12 Wochen vor der Baseline-Visite 10. Geplante oder erwartete Verwendung von unzulässigen Medikamenten und Verfahren 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 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 Abklingen der Infektion erneut gescreent werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 14. Regelmäßiger Solariumsbesuch (öfter als zweimal pro Woche) innerhalb von vier Wochen vor der Baseline-Visite 15. Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test beim Screening 16. Positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), HBcAb oder Hepatitis C-Antikörper (Hepatitis C Antibody, HCV Ab) bei der Screening-Visite 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. 17. Vorliegen eines der Kriterien, die zum Absetzen der Studienmedikation führen bei Baseline 18. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten 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 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 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 Autoimmun-erkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche Darmerkrankungen, 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). 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).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 23. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von zwei Jahren vor der Screening-Visite 24. Geplante oder erwartete größere chirurgische Eingriffe während des Studienzeitraums 25. Patient war Mitglied des Prüfarztteams oder seiner unmittelbaren Familie 26. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen 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.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit 162 Studienzentren in 14 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**<u>Screeningphase (5 Wochen):</u>** Ab Tag -7 vor Randomisierung verwenden alle drei Behandlungsarme zweimal täglich Emollentien. **<u>Behandlungsphase (52 Wochen):</u>** <u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach wöchentlich 300 mg Dupilumab subkutan <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 <u>Kontrollgruppe:</u> Wöchentlich Verabreichung einer subkutanen Placebo-Injektion <u>Hintergrundtherapie:</u> Verwendung von Emollentien zweimal täglich in allen Behandlungsarmen. An Stellen, an denen eine Behandlung mit TCS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgt, werden Emollentien nur einmal täglich verwendet (z. B. morgens TCS und abends Emollentien). Ab Tag 1 (Baseline) beginnen alle drei Behandlungsgruppen eine TCS-Behandlung in folgender standardisierter Form: • 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 <u>Rescue-Therapie:</u> Die Rescue-Therapie besteht aus stark und sehr stark wirksamen TCS, systemischen nicht-steroidalen immunsuppressiven Arzneimitteln und Phototherapie. TCI sind eine erlaubte Therapie und nicht Teil der Rescue-Therapie. **<u>Follow-up Phase (12 Wochen):</u>** 12-wöchige Nachbeobachtung oder, bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie
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	<u>Primäre Zielkriterien:</u> 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 Co-primäre Zielkriterien für die EU, die EU-Referenzmärkte und Japan: • 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 <u>Sekundäre Key-Zielkriterien:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen (nicht für die EU, EU-Referenzmärkte und Japan) • 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 <u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u> • 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 gegenüber Baseline • 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 symptomatischen Schübe bis Woche 52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 <u>Explorative Zielkriterien:</u> • 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 1 halten • 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
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen des SAP: Amendment 1, 12. April 2016: • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (TARC) Zusätzlich wurden nach dem Database-Lock folgende Änderungen durchgeführt: • 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-Scores ab Baseline 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
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	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. 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 % 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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: • 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 Patientennummer 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Full-Analysis-Set (FAS): 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. Per Protokoll-Analysis-Set (PPS): Alle Patienten des FAS ohne schwere wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen Woche 52 Analysis-Set: 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. Safety-Analysis-Set (SAF): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Das SAF wird für die Sicherheits-Analysen und die Analysen der Compliance/Administration der Behandlung verwendet. Andere Analyse-Sets: 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. Das ADA (Anti-Drug-Antibody) Analyse-Set umfasst alle behandelten Patienten, die Studienmedikation erhielten und die mindestens ein valides ADA-Ergebnis im ADA-Assay nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen. Fehlende Werte: • 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 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

		Primäre Wirksamkeitsanalyse: 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). Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder Studienabbruch werden als Non-Responder gezählt. Sensitivitätsanalysen: • 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 Für binäre sekundäre Endpunkte werden dieselben Analyse-Methoden verwendet wie für den primären Endpunkt. Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgt für die EU, EU-Referenzmärkte und Japan mittels MMRM, um fehlende Werte zu berücksichtigen. 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). Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie werden als fehlend gewertet. 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 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. 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. Sicherheitsanalyse: • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Weitere Endpunkte: • Vitalparameter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Laborparameter • Biomarker • Treatment Compliance • Analysis of Drug Concentration Data • Analysis of ADA- Data Deskriptive Analyse der demografischen Daten. 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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es werden Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS berechnet, stratifiziert nach: • Alter (≥ 18 - < 40 / ≥ 40 - < 65 / ≥ 65) • Geschlecht (weiblich / männlich) • Ethnische Herkunft: Hispanisch oder Latinos (ja / nein) • Rasse (weiß / schwarz / asiatisch / andere) • Dauer der AD (< 26 Jahre / ≥ 26 Jahre) • Gewicht zu Baseline (< 70 kg / ≥ 70 - < 100 kg / ≥ 100 kg) • 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: o Gruppe 1: inadäquate Responder o Gruppe 2: inadäquate Responder oder CsA-Intoleranz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ 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 erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Dupilumab-Gruppe 1(QW):</u> a) 315 b) 315 c) 315 <u>Dupilumab-Gruppe 2 (Q2W):</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		

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

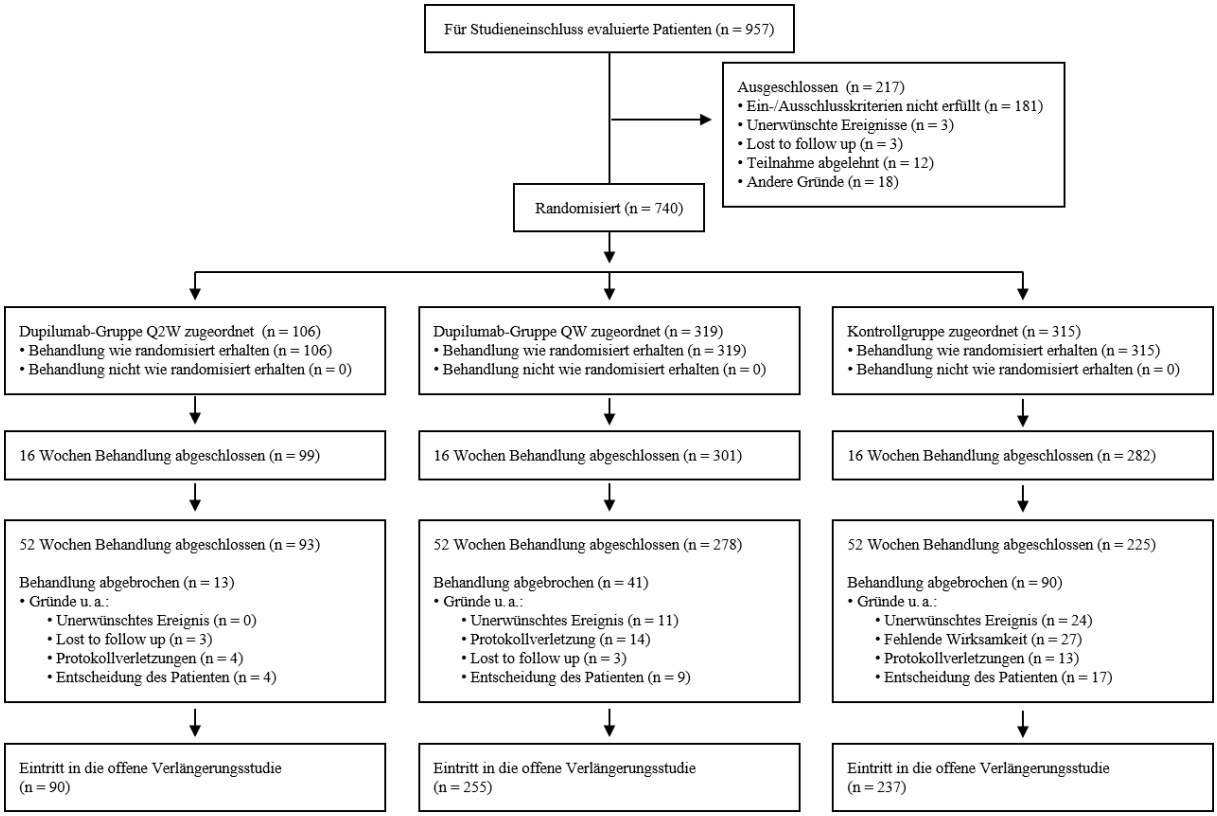

Abbildung 21: Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie CHRONOS

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R668-AD-1434

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2	Hintergrund • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen	Bei der Studie R668-AD-1434 handelt es sich um eine laufende, offene Phase III-Extensionsstudie (Open Label Extension). Die Zielsetzung dieser Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit und -wrksamkeit von Dupilumab bei pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis (AD).
Methoden		
3	Probanden / Patienten • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans und Plans zur Stichprobennahme (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl), einschließlich der Methode zur Stichprobennahme, falls ein systematischer Plan dazu verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • Umfeld der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	R668-AD-1434 ist eine laufende, offene Phase III-Extensionsstudie (Open Label Extension), in der die Patienten aus insgesamt 74 Studienzentren in 7 Ländern aus vorhergehenden klinischen Studien mit Dupilumab rekrutiert wurden: Tschechien (1), Vereinigtes Königreich (2), Ungarn (3), Polen (4), Deutschland (7), Kanada (10), USA (47) (Datenschnitt: Dezember 2018). Die rekrutierte Studienpopulation besteht aus pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren zum Zeitpunkt der Screening-Visite, welche an einer der nachfolgenden klinischen Studien von Dupilumab bei AD teilgenommen hatten: a) R668-AD-1412 (Phase IIa-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik, Immunogenität, Wirksamkeit von Dupilumab bei Patienten mit AD im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) b) R668-AD-1526 (Randomisierte, placebo-kontrollierte verblindete Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit von einer Dupilumab-Monotherapie bei Patienten mit moderater bis schwerer AD im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren) c) R668-AD-1607 (randomisierte, offene Phase I-Studie für die Verwendung eines Autoinjektors zur Applikation von Dupilumab bei Patienten mit AD) <u>Einschlusskriterien:</u> 1. Jungen oder Mädchen ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre zur Screening-Visite 2. Pädiatrischen Patienten mit AD, die aneiner vorherigen Dupilumab-Studie teilgenommen hatten. Eine ausreichende Teilnahme an den Studienvisiten und vorliegende notwendige Bewertungen zur Behandlungs- sowie Follow-Up-Phase, wie im jeweiligen Studienprotokoll definiert, wird vorausgesetzt. Ferner sind nachfolgende Kriterien (a oder b) zu erfüllen: a. Patienten der Studie R668-AD-1412 mussten ALLE nachfolgenden Kriterien erfüllen: • Teilnahme an der Baseline-Visite (Part A) • Teilnahme an der End of Study-Visite in der Follow-Up-Phase (Part B) • Vollständige Teilnahme an der Follow-Up-Phase ist im Studienprotokoll definiert als Zeitraum zwischen • der Visite am Behandlungsende und der End of Study-Visite (gilt nicht für Patienten mit einem Erkrankungsschub während der Follow-Up-Phase, die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		andernfalls eine systemische Glukokortikosteroid- oder eine nicht-steroidale Immunsuppressiva-Therapie erhalten hätten). Diese Patienten wurden nach Ermessen des Prüfarztes ohne Abschluss der Follow-Up-Phase in die OLE-Studie aufgenommen. Es wurde empfohlen, dass nur bei Patienten mit IGA ≥ 3 ein direkter Studienwechsel in die OLE vollzogen wird. b. Patienten der Studien R668-AD-1526, R668-AD-1607 oder anderer zukünftiger Studien mit pädiatrischen Patienten mussten an mind. 50 % der Visiten (ambulante, telefonische) während der Behandlungs- und Follow-Up-Phase inklusiver aller Bewertungen und Tests teilgenommen haben. 3. Fähigkeit und Bereitschaft, das Protokoll zu befolgen 4. Fähigkeit, studienbezogene Fragen zu verstehen und zu beantworten (mit oder ohne Hilfe der Erziehungsberechtigten) 5. Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung (ICF) durch die Eltern oder Erziehungsberechtigten. Unterzeichnung einer Willenserklärung (IAF) durch den Patienten, falls dieser ≥ 7 Jahre alt ist. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Patienten mit einem in der vorherigen Studie aufgetretenen mit Dupilumab assoziierten SUE, das nach Erachten des Prüfarztes zu einem unverhältnismäßigen Patientenrisiko bei Weiterbehandlung mit Dupilumab führen würde. 2. Patienten mit einem in der vorherigen Studie aufgetretenen mit Dupilumab assoziierten UE, welches zum Behandlungsabbruch führte, das nach Erachten des Prüfarztes zu einem unverhältnismäßigen Patientenrisiko bei Weiterbehandlung mit Dupilumab führen würde. 3. Abbruch bzw. Ausschluss aus der vorherigen Studie aufgrund von Noncompliance und/oder Unfähigkeit der Durchführung der Tests. 4. Behandlung mit anderen Prüfmedikamenten als Dupilumab innerhalb von 8 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) vor der Baseline-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist 5. Erhaltung einer der folgenden Behandlungen innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Visite: o Systemische Glykokortikosteroide o Immunsuppressive/immunomodulierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Interferon-γ, Janus-Kinase-Inhibitoren, Azathioprin oder Methotrexat) o Phototherapie o Behandlung mit folgenden Biologika: o Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rituximab: innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite oder bis zur Erholung der Lymphozyten- und CD19+ Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Andere Biologika: innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen vor der Baseline-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist 6. Geplante oder erwartete Verwendung von jeglichen unzulässigen Medikamenten und Verfahren 7. Behandlung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Visite 8. Patienten bei denen die Verabreichung des Impfstoffs auf nach Studienende verschoben werden konnte, konnten an der Studie teilnehmen. 9. Bei Vorverlegung der Impfung wurden die Patienten nach einem Zeitraum von 4 Wochen nach Verabreichung in die Studie aufgenommen. 10. Körpergewicht < 15 kg zur Baseline-Visite (nur für Patienten im Alter von ≥ 6 Jahre) 11. Aktive chronische oder akute Infektion, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite erfordert 12. Bekannter oder vermuteter Immundefekt, einschließlich Vorgeschichten mit opportunistischen Infektionen (z. B. Tuberkulose, Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion, oder andernfalls ungewöhnlich häufige oder verlängerte Infektionsdauer, was eine verminderten Immunstatus nach Urteil des Prüfarztes vermuten lässt. Ferner eine diagnostizierte primäre Immundefizit-Störung (z. B. Schwerer kombinierter Immundefekt, DiGeorge-Syndrom, X-gebundene Agammaglobulinämie und gewöhnliche variable Immundefekte) 13. Hautekzeme als Symptom von Genodermatosen wie Comèl-Netherton-Syndrom, Hyperimmunglobulin-E-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom etc. 14. Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test bei der Screening-Visite Hinweis: HIV-Test wurde nur bei fehlenden Testergebnissen in vorheriger Studie durchgeführt. 15. Diagnostizierte Hepatitis B-Infektion oder positives Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder anti-Hbc-Antikörper (HbcAb) Testergebnis zur Screening-Visite Hinweis: HBV-Test wurde nur bei fehlenden Testergebnissen in vorheriger Studie, durchgeführt. Patienten mit HBV-Immunität durch Schutzimpfung sind trotz HBsAb positiven Testergebnis für die Studie unter Voraussetzung einer routinemäßigen klinischen Überwachung mittels Leberfunktionstest geeignet. 16. Diagnostizierte Hepatitis C-Infektion oder positives Hepatitis-C-Antikörper Testergebnis bei der Screening-Visite 17. Aktuelle Behandlung einer Hepatitis-Erkrankung einschließlich aber nicht beschränkt auf akute oder chronische Hepatitis, Leberzirrhose oder Leberversagen, sondern auch Nachweis anderer Lebererkrankungen durch ein dauerhaftes dreifach über ULN erhöhtes Transaminasen-Level (ALT und AST) nachgewiesen durch wiederholte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Messung über einen Zeitabstand von mindestens 2 Wochen während der Screening-Phase 18. Auftreten einer oder mehrerer anormaler Laborwerte bei der Screening-Visite: o Thrombozyten: $\leq 100\times10^3$ / µL o Neurophile Granulozyten: $\leq 1{,}5\times10^3$ / µL o Kreatinphosphokinase (CPK): ≥ 6 × ULN o Serumkreatinin: > 6 × ULN Hinweis: Nur nach wiederholten anormalen Testergebnis wurde der Patient ausgeschlossen. 19. Auftreten von Komorbiditäten der Haut, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten. 20. Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von 5 Jahren vor der Baseline-Visite, mit Ausnahme eines vollständig behandeltem Zervixkarzinom (Carcinoma *in situ*) oder vollständig behandeltem und geheilten nicht-metastasierenden Plattenepithelzell- oder Basalzell-Karzinom der Haut. 21. Vorgeschichte einer nicht-malignen lymphoproliferativen Erkrankung 22. Vorgeschichte einer klinisch nachgewiesenen Endoparasitose (z. B. Helminthen-Infektion) innerhalb der letzten 12 Monate vor der Baseline-Visite, oder ein erhöhtes Risiko dieser aufgrund von Aufenthalt oder Reise (innerhalb der letzten 12 Monate vor der Baseline-Visite) in Herkunftsgebieten von parasitären Helminthen, in denen es zu dauerhaften Kontakt (z. B. dauerhafter Aufenthalt in ländlichen Gebiet/Slums, kein fließendes Wasser, Konsum von rohem, nicht ausreichend gegartem oder potentiell kontaminiertem Essen, enger Kontakt mit Wirten der Parasiten). Falls nicht durch medizinische Untersuchungen (z. B. Stuhl-/Blut-Proben) eine Infektion ausgeschlossen werden kann. 23. Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogen-Missbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Screening-Visite 24. Schwere Begleiterkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes, die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen würden. Beispiele sind folgende (nicht eingeschränkt auf Patienten mit kurzer Lebenserwartung): o unkontrollierter Diabetes (HbA1c ≥ 9 %) o Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach Klassifizierung der New York Heart Association) o schweren renalen Erkrankungen (z. B. dialysepflichtige Patienten) o hepatobiliären Zuständen (z. B. Child-Pugh-Klasse B oder C) o neurologischen Erkrankungen (z. B. demyelinisierenden Erkrankungen) o aktive schwern Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis etc.) o anderen schwere endokrinologische, gastrointestinale, metabolische, pulmonalen oder lymphatischen Erkrankungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF). 25. Jeder andere medizinische oder psychologische Zustand (einschließlich relevanter anomaler Laborwerte beim Screening), der nach Ermessen des Prüfarztes eine neue und/oder unzureichend verstandene Erkrankung bedeuten, ein unangemessenes Risiko für den Patienten durch seine 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). 26. Geplanter größerer chirurgischer Eingriff während der Studienteilnahme 27. Patient selber oder ein unmittelbarer Verwandter sind Mitglied des Prüfarztteams 28. Schwangere oder stillende Frauen, oder solche die eine Schwangerschaft während des Studienzeitraums planen 29. Gebärfähige* Frauen, die nicht bereit sind während der gesamten Studiendauer bis einschließlich 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, eine angemessene Verhütungsmethode** zu verwenden. *gebärfähig ist in dieser Studie definiert als: alle Frauen, die ihre erste Menstruationsperiode hatten und sexuell aktiv sind. Frauen, die während der Studie ihre erste Menstruationsperiode hatten und sexuell aktiv waren, mussten ebenfalls eine angemessene Verhütungsmethoden anwenden um weiterhin an der Studie teilzunehmen. **Angemessene Verhütungsmethoden sind: hormonelle Verhütungsmethoden-Kombinationspräparate (oral, intravaginal, transdermal) oder Progesteron-Monopräparate, wenn eine nachgewiesene Ovulations-Inhibition von 2 oder mehr Menstruationszyklen vor der Screening-Visite vorliegt, intrauterine Methoden, intrauterine Hormon-Freisetzungssysteme, bilaterale Ligatur der Eileiter, ein männlicher Partner mit einer dokumentierten Vasektomie oder sexuelle Abstinenz (wurde nur als hoch effektive Methode bei völliger heterosexueller Abstinenz über den gesamten Studienzeitraum eingeschätzt. Eine periodische Abstinenz (z. B. kalendarisch, Körpertemperatur-Messung), kurzzeitiges Ausbleiben der Abstinenz waren keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption. 30. Patienten, die von einer Justiz- oder Verwaltungsbehörde in eine psychiatrische Anstalt eingewiesen wurden.
4	Interventionen Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich: • Inhalt: Was wurde gegeben?	<u>Dosierung:</u> Die Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren erhielten alle 4 Wochen (Q4W) eine subkutane Injektion von 300 mg Dupilumab. Bei Patienten, welche bereits vor der Änderung des Studienprotokolls auf Version R668-AD-1434.01 in die Studie eingeschlossen wurden und eine Dosierung von 2 mg/kg oder 4 mg/kg erhielten, wechselten auf die oben genannte fixe Dosierung von 300 mg Q4W. <u>Hochtitration:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
	• Verabreichungsmethode: Wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: Wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: Wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: Wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: Wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: Wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize)	Bei inadäquatem Ansprechen auf das Dosierungsregime (300 mg Q4W), gemessen anhand eines IGA ≥2 nach einem Behandlungszeitraum von mind. 16 Wochen, erfolgte eine Gewichts-adjustierte Hochtitration auf 300 mg bei Patienten ≥60 kg oder 200 mg bei Patienten <60 kg alle 2 Wochen (Q2W). <u>Rescue-Therapie:</u> Wenn medizinisch notwendig (bei nicht-tolerierbaren Symptomen der AD) wurde nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie angewendet. Empfohlen wird eine Rescue-Therapie bei Patienten mit einem IGA ≥3. Wenn möglich wurde zunächst mit topischen Therapien begonnen. Erst wenn nach 7 Tagen eine angemessene Verbesserung ausblieb, erfolgte eine systemische Therapie. Für die topische Therapie wurden topische Calcineurin-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit TCS oder falls für AD indiziert Crisaborol eingesetzt. Die topische Rescue-Therapie wurde nach Angaben der lokalen Leitlinien durchgeführt. In Fällen bei denen die topische Rescue-Therapie, orale Antibiotika oder Antihistaminika nicht ausreichten, wurde wie folgt vorgegangen: Bei Patienten mit dem Dosierungsregime 300 mg Q4W erfolgte eine Gewichts-adjustierte Hochtritation auf Q2W wie oben beschrieben. Falls dies nicht ausreicht, wurde die Therapie mit der Studienmedikation gestoppt und es erfolgte eine systemische Therapie mit Glukokortikosteroiden oder nicht-steroidale Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil, Azathioprin etc.). Falls nach Ansicht des Prüfarztes angemessen, wurde nach Abschluss der systemischen Rescue-Therapie frühestens nach 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten nach letzter Applikation der Rescue-Medikation (abhängig davon, was länger war) die Behandlung mit der Studienmedikation (Dosisregime Q2W) wieder aufgenommen. Unabhängig vom Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation oder Erhalt einer Rescue-Therapie schlossen alle Patienten die geplanten Visiten und die dazugehörigen Untersuchungen ab. Die Prüfärzte unternahmen jeglichen Versuch, falls nötig durch eine nicht-geplante Visite, die Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation vor Beginn jeglicher Rescue-Therapie zu beurteilen.
5	Zielsetzungen • Spezifische Studienziele und Hypothesen	Die Zielsetzung dieser Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Immunogenität bei Mehrfachdosierung von subkutanem Dupilumab in pädiatrischen Patienten mit atopischer Dermatitis (AD).
6	Zielkriterien • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen	**Wesentliche Wirksamkeitsendpunkte (sekundär):** • Anteil der Patienten mit IGA 0 oder 1 an allen klinischen Visiten Post-Baseline • Anteil der Patienten mit EASI-75 Antwort (≥75 % Verbesserung des EASI zu Baseline der vorherigen Studie) an allen klinischen Visiten Post-Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI von Baseline (OLE) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI von Baseline (vorherige Studie) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
	• Informationen über validierte Instrumente wie beispielsweise psychometrische und biometrische Eigenschaften	• Veränderung des EASI von Baseline (OLE) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline • Veränderung des EASI von Baseline (vorherige Studie) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline • Veränderung des BSA von Baseline (OLE) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline • Veränderung des BSA von Baseline (vorherige Studie) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline • Prozentuale Veränderung des SCORAD von Baseline (OLE) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline • Prozentuale Veränderung des SCORAD von Baseline (vorherige Studie) zu allen klinischen Visiten Post-Baseline • Veränderung des CDLQI von Baseline (OLE) zu allen klinischen Visiten, in denen eine Erhebung geplant war, Post-Baseline • Veränderung des CDLQI von Baseline (vorherige Studie) zu allen klinischen Visiten, in denen eine Erhebung geplant war, Post-Baseline • Anteil der Responder (definiert als Patienten mit IGA 0 oder 1), die über mind. 75 % der Visiten während der Behandlungsphase aufeinanderfolgend einen IGA von 0 oder 1 hatten. • Angabe des Medians des prozentualen Anteils von aufeinanderfolgenden Visiten mit IGA von 0 oder 1 während der Behandlungsphase (für Responder) • (Annualisierte) Rate an Erkrankungsschüben der AD während der Studiendauer • Anteil an Patienten mit mind. 1 Erkrankungsschub während der Studiendauer • Anteil an gut-kontrollierten Wochen in dieser Studie **Sicherheitsendpunkte (primär):** • Inzidenz und Rate (Ereignisse pro Patientenjahr) von Behandlung-assoziierten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) bis zur letzten Studienvisite. (Die Rate der TEAEs pro Patientenjahr ist definiert als die Anzahl der TEAEs dividiert durch die gesamten Patientenjahren in der TEAE Periode. Die gesamten Patientenjahre wurden berechnet aus der Summe der Dauer der TEAE Periode in der OLE für alle Patienten.) • Anzahl der Patienten mit mind. 1 TEAE pro Patientenjahr **Sicherheitsendpunkte (sekundäre):** • Inzidenz und Rate (Ereignisse pro Patientenjahr) von Behandlungs-assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (TESAEs) • Inzidenz und Rate (Ereignisse pro Patientenjahr) von Behandlungs-assoziierten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) von besonderem Interesse
7	Fallzahl • Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	**Fallzahl:** Da in die Studie lediglich Patienten aus den vorhergehenden Dupilumab-Studien eingeschlossen sind, wurde auf Grundlage dieser mit einem Einschluss von ca. 300 jugendlichen Patienten gerechnet. Es wurde keine Fallzahlbestimmung durchgeführt. **Zwischenanalyse:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Da es sich um eine offene Verlängerungsstudie handelt, wurden keine Interim Analysen geplant. Eine Zwischenanalyse zur Unterstützung der Einreichung der Zulassungsunterlagen mit dem Cut-off-Datum 21. April 2018 wurde durchgeführt. **Abbruchregeln:** Es gab keine konkreten Regeln für einen vorzeitigen Studienabbruch. Sowohl Patient als auch Erziehungsberechtigter konnten die Studie zu jeder Zeit aus jeglichen Gründen verlassen. Der Sponsor und Prüfarzt konnten Patienten auf Grund von auftretenden Erkrankungen, unerwünschten Ereignissen, Behandlungsfehlern, Protokollverletzung, Heilung oder weiteren Gründen aus der Studie ausschließen.
8	Zuweisungsmethode • Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifizierung, Minimierung) • Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Eine Randomisierung wurde nicht durchgeführt, da es sich um eine offene Phase III-Verlängerungsstudie handelt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten subkutan die Studienmedikation Dupilumab.
9	Verblindung Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde	Eine Verblindung lag nicht vor, da es sich um eine offene Phase III-Verlängerungsstudie handelt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten subkutan die Studienmedikation Dupilumab.
10	Analyseeinheit • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der	Kleinste analysierte Einheit: Patient (Person)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
	Interventionen zu beurteilen (z.B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysemethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen durch den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	
11	Statistische Methoden • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primär(en) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Werte • Verwendete statistische Software oder Programme	**Definition der Population zur Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit:** <u>Safety-Analysis-Set (SAF):</u> Alle Patienten, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die SAF-Population wird für die Analysen zur Wirksamkeit, Behandlung (Compliance/Administration) und allen klinischen Sicherheitsvariablen verwendet. <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 (Anti-Drug-Antibody) Analyse-Set umfasst alle behandelten Patienten, die Studienmedikation erhielten und die mindestens ein valides ADA-Ergebnis im ADA-Assay nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen. **Statistische Auswertung wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte:** • Deskriptive Analysen inklusive der betrachteten Patientenanzahl, Mittelwert, Median, Interquartilabstand (Q1 25 %-Quartil; Q3 75 %-Quartil), Standardabweichung, Bereich (Minimum; Maximum) für kontinuierliche Variablen. • Deskriptive Analysen inklusive Häufigkeiten (Patientenanzahl) und Prozentzahlen (Anteile) für ordinale bzw. kategorielle Variablen • Eine graphische Darstellung der Mittelwerte (kontinuierlich) oder Anteile (kategoriell) in Abhängigkeit zur Studienvisite • Es gab keine Imputation von fehlenden Werten. Es werden Subgruppenanalysen zur Bewertung der Wirksamkeit basierend auf der SAF-Population berechnet, stratifiziert nach: • Alter bei AD-Erkrankung (< 1 Jahr / ≥ 1 Jahr) • Körpergewicht zu Baseline der OLE (< 60 kg / ≥ 60 kg) • Body-Mass-Index (BMI) (Übergewicht: ≥ 85 Perzentil / < 85 Perzentil) • Geschlecht (männlich / weiblich)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Rasse (weiß / schwarz / asiatisch / andere) • Ethnische Herkunft: Hispanisch oder Latino (ja / nein) • Region der globalen Zulassungseinreichung (Amerika / Westeuropa / Osteuropa) • Vorbehandlung mit Ciclosporin A (ja / nein) • Vorbehandlung mit Methotrexat (ja / nein) • Vorbehandlung mit systemischen Immunsuppressiva (ja / nein) • Vorgeschichte von Asthma (ja / nein) • Vorgeschichte von allergischer Rhinitis (ja / nein) • Vorgeschichte einer Lebensmittelallergie (ja / nein) • Anzahl der eosinophilen Granulozyten zu Baseline der aktuellen Studie (< Median / ≥ Median) **Statistische Auswertung wesentlicher Sicherheitsendpunkte:** Die Analyse der Sicherheit basierte auf den berichteten UEs, klinischen Labor-Ergebnissen, körperlichen Untersuchungen, Vitalfunktionen und EKG-Daten. Der Analysezeitraum wurde definiert als Zeitraum zwischen der ersten Injektion und dem Studienende.
Resultate		
12	Patientenfluss Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventions-exposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen).	Siehe Flow-Chart Die Studie untergliedert sich in eine Screening-Phase (Tag -28 bis Tag -1), eine fortlaufende Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt der jeweiligen nationalen Zulassung für die spezifische Altersgruppe sowie eine 12-wöchige Follow-up-Phase. <u>Rekrutierung:</u> In die Studie wurden Patienten aus den vorherigen Dupilumab-Studien (AD-1412, AD-1526, AD-1607) eingeschlossen, sofern die Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen.
13	Rekrutierung • Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Studienbeginn: 15. Oktober 2015 Zeitpunkt des ersten Datenschnitts: April 2018 Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts: Dezember 2018 Die Studie ist derzeit noch laufend.
a: Nach TREND 2004.		

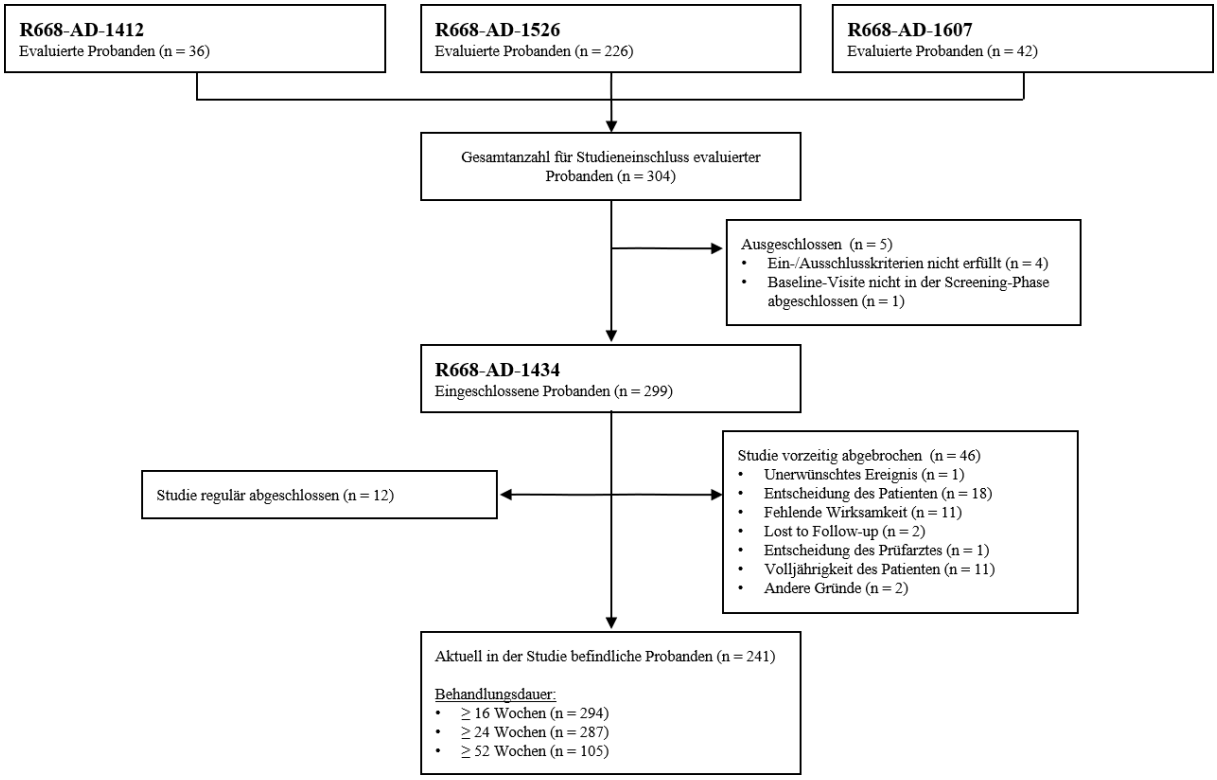

Abbildung 22: Flow-Chart für den Patientenfluss der jugendlichen Gesamtpopulation der Studie AD-1434 (Datenschnitt: Dezember 2018)

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 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1526

Studie: R668-AD-1526 (LIBERTY AD ADOL**)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS ≥12 TO <18 YEARS OF AGE, WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS	CSR
Clinical Study Protocol A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS ≥12 TO <18 YEARS OF AGE, 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-1526 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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety-Analysis-Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. 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 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** ☐ **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 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: SCORAD_____

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 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: POEM_____

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 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: Schlafstörungen_____

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 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: CDLQI_____

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 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: Unerwünschte Ereignisse_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

   Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety-Analysis-Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. 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.

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1224 (CHRONOS)

Studie: R668-AD-1224 (CHRONOS) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety-Analysis-Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EASI_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. 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.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des 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.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: SCORAD_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des 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.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: POEM_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des 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.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schlafstörungen_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des 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.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: DLQI_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse des 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.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety-Analysis-Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

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

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

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

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (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 Patientenanzahlen 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:

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R668-AD-1434

Studie: R668-AD-1434

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF DUPILUMAB IN PATIENTS ≥6 MONTHS TO <18 YEARS OF AGE WITH ATOPIC DERMATITIS	CSR
Clinical Study Protocol 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	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-1434 handelt sich um eine laufende, offene, einarmige Verlängerungsstudie (open label extension study).

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:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine einarmige Verlängerungsstudie.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine einarmige Verlängerungsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene Verlängerungsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene Verlängerungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

12. 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:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Endpunkt: EASI_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

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:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Endpunkt: SCORAD_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

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:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Endpunkt: Schlafstörungen_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

   Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

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:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Endpunkt: CDLQI_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

   Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

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:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

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:

Bei der Studie R668-AD-1434 handelt sich um eine offene, einarmige Verlängerungsstudie.

Anhang 4-G: Rücklaufquoten der Fragebögen

Tabelle 4-151 (Anhang): Rücklaufquoten für Juckreiz – Peak Pruritus NRS.

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue			Placebo + BKGRD ± Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
AD-1526						
0 (Baseline)	82	85 (100,0 %)	85 (100,0 %)	85	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)
2	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	84	84 (98,8 %)	84 (100,0 %)
4	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	84	84 (98,8 %)	84 (100,0 %)
8	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	84	82 (96,5 %)	82 (97,6 %)
12	80	78 (95,1 %)	78 (97,5 %)	82	80 (94,1 %)	80 (97,6 %)
16	79	78 (95,1 %)	78 (98,7 %)	82	76 (89,4 %)	76 (92,7 %)
CHRONOS						
0 (Baseline)	106	106 (100,0 %)	106 (100,0 %)	315	315 (100,0 %)	315 (100,0 %)
2	106	106 (100,0 %)	106 (100,0 %)	315	315 (100,0 %)	315 (100,0 %)
4	105	104 (98,1 %)	104 (99,0 %)	311	309 (98,1 %)	309 (99,4 %)
8	104	101 (95,3 %)	101 (97,1 %)	308	306 (97,1 %)	306 (99,4 %)
12	100	99 (93,4 %)	99 (99,0 %)	304	296 (94,0 %)	296 (97,4 %)
16	100	99 (93,4 %)	99 (99,0 %)	296	293 (93,0 %)	293 (99,0 %)
20	100	88 (83,0 %)	88 (88,0 %)	290	257 (81,6 %)	257 (88,6 %)
24	98	90 (84,9 %)	90 (91,8 %)	287	240 (76,2 %)	240 (83,6 %)
NRS: Numerical Rating Scale						

Tabelle 4-152 (Anhang): Rücklaufquoten für POEM.

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue			Placebo + BKGRD ± Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
AD-1526						
0 (Baseline)	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	85	85 (100,0 %)	85 (100,0 %)
2	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	84	84 (98,8 %)	84 (100,0 %)

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue			Placebo + BKGRD ± Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
AD-1526						
4	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	84	84 (98,8 %)	84 (100,0 %)
8	82	81 (98,8 %)	81 (98,8 %)	84	83 (97,6 %)	83 (98,8 %)
12	80	79 (96,3 %)	79 (98,8 %)	82	82 (96,5 %)	82 (100,0 %)
16	79	79 (96,3 %)	79 (100,0 %)	82	82 (96,5 %)	82 (100,0 %)
CHRONOS						
0 (Baseline)	106	106 (100,0 %)	106 (100,0 %)	315	314 (99,7 %)	314 (99,7 %)
2	106	103 (97,2 %)	103 (97,2 %)	315	312 (99,0 %)	312 (99,0 %)
4	105	102 (96,2 %)	102 (97,1 %)	311	309 (98,1 %)	309 (99,4 %)
8	104	98 (92,5 %)	98 (94,2 %)	308	308 (97,8 %)	308 (100,0 %)
12	100	98 (92,5 %)	98 (98,0 %)	304	296 (94,0 %)	296 (97,4 %)
16	100	99 (93,4 %)	99 (99,0 %)	296	292 (92,7 %)	292 (98,6 %)
20	100	99 (93,4 %)	99 (99,0 %)	290	288 (91,4 %)	288 (99,3 %)
24	98	98 (92,5 %)	98 (100 %)	287	285 (90,5 %)	285 (99,3 %)

POEM: Patient-Oriented Eczema Measure

Tabelle 4-153 (Anhang): Rücklaufquoten für (C)DLQI.

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue			Placebo + BKGRD ± Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
AD-1526						
0 (Baseline)	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	85	85 (100,0 %)	85 (100,0 %)
2	82	81 (98,8 %)	81 (98,8 %)	84	84 (98,8 %)	84 (100,0 %)
4	82	82 (100,0 %)	82 (100,0 %)	84	84 (98,8 %)	84 (100,0 %)
8	82	81 (98,8 %)	81 (98,8 %)	84	83 (97,6 %)	83 (98,8 %)
12	80	79 (96,3 %)	79 (98,8 %)	82	81 (95,3 %)	81 (98,8 %)
16	79	78 (95,1 %)	78 (98,7 %)	82	82 (96,5 %)	82 (100,0 %)

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue			Placebo + BKGRD ± Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
AD-1526						
CHRONOS						
0 (Baseline)	106	106 (100,0 %)	106 (100,0 %)	315	315 (100,0 %)	315 (100,0 %)
2	106	103 (97,2 %)	103 (97,2 %)	315	311 (98,7 %)	311 (98,7 %)
4	105	102 (96,2 %)	102 (97,1 %)	311	308 (97,8 %)	308 (99,0 %)
8	104	98 (92,5 %)	98 (94,2 %)	308	307 (97,5 %)	307 (99,7 %)
12	100	97 (91,5 %)	97 (97,0 %)	304	293 (93,0 %)	293 (96,4 %)
16	100	99 (93,4 %)	99 (99,0 %)	296	291 (92,4 %)	291 (98,3 %)
20	100	99 (93,4 %)	99 (99,0 %)	290	288 (91,4 %)	288 (99,3 %)
24	98	98 (92,5 %)	98 (100,0 %)	287	285 (90,5 %)	285 (99,3 %)
(C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index						