Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 E

Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **7**
Abbildungsverzeichnis **14**
Abkürzungsverzeichnis **18**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **21**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 22
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 36
4.2.3 Informationsbeschaffung 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 47
4.2.5.2.1 Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 48
4.2.5.2.1.1 Für die Nutzenbewertung relevante Auswertung 48
4.2.5.2.1.2 Für die Nutzenbewertung relevante Ausgangssituation 49
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika 51
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte 52
4.2.5.3 Meta-Analysen 68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 81
4.3.1.2.1.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 104
4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ... 106
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 108
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 109
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 112
4.3.1.3.1.2 Morbidität: EASI ... 114
4.3.1.3.1.3 Morbidität: Juckreiz – Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ... 120
4.3.1.3.1.4 Morbidität: SCORAD ... 134
4.3.1.3.1.5 Morbidität: POEM ... 141
4.3.1.3.1.6 Morbidität: Schlafstörungen ... 150
4.3.1.3.1.7 Morbidität: EQ-5D VAS ... 156
4.3.1.3.1.8 Morbidität: PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a ... 160
4.3.1.3.1.9 Morbidität: PROMIS Parent-Proxy Depression 6a ... 164
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: (C)DLQI ... 168
4.3.1.3.1.11 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 181
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 229
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 256
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 256
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 256
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 257
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 257
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 257
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 258
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 260
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 260
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 260
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 261
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 261
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 262
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 262
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 263
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 264
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 264
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 264
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 265
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 265
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 265
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 266
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 266
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 267

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 267
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 268
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 282
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 283
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 283
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 283
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 283
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 283
4.6 Referenzliste ... 285
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 294
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 298
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 300
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 301
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 369
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 409
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen ... 447
G.1 : Ergänzende Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS ... 448
AD-1652 ... 448
Sensitivitätsanalyse mFAS: EASI 75 ... 448
Sensitivitätsanalyse mFAS: EASI 90 ... 448
Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Worst Itch Scale ≥ 4 Punkte) ... 449
Sensitivitätsanalyse mFAS: Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale) ... 449
Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale) ... 453
Sensitivitätsanalyse mFAS: SCORAD 75 ... 455
Sensitivitätsanalyse mFAS: SCORAD 90 ... 456
Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte ... 456
Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des POEM ... 457
Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ... 458
Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a ... 459
Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a ... 460
Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einem CDLQI von 0 oder 1 ... 461
Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI um ≥ 6 Punkte ... 462
Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des CDLQI ... 462
G.2 : MMRM-Analyse von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten ... 464
AD-1652 ... 464
MMRM-Analyse: Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale) ... 464
MMRM-Analyse: prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale) ... 467

MMRM-Analyse: Veränderung des POEM ... 471
MMRM-Analyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ... 472
MMRM-Analyse: Veränderung der PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a ... 473
MMRM-Analyse: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a ... 473
MMRM-Analyse: Veränderung des CDLQI ... 474
CHRONOS ... 476
MMRM-Analyse: Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) ... 476
MMRM-Analyse: prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) ... 490
MMRM-Analyse: Veränderung des POEM ... 504
MMRM-Analyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ... 508
MMRM-Analyse: Veränderung der EQ-5D VAS ... 512
MMRM-Analyse: Veränderung des DLQI ... 517
G.3 : Werte im Studienverlauf von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten ... 522
AD-1652 ... 522
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale) ... 522
Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale) ... 524
Veränderung des POEM ... 526
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ... 528
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a ... 529
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a ... 529
Veränderung des CDLQI ... 530
CHRONOS ... 531
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) ... 531
Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) ... 542
Veränderung des POEM ... 552
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ... 556
Veränderung des EQ-5D VAS ... 559
Veränderung des DLQI ... 563
G.4 : Rücklaufquoten von patientenberichteten Endpunkten ... 566
AD-1652 ... 566
Rücklaufquoten der Worst Itch Scale ... 566
Rücklaufquoten des POEM ... 569
Rücklaufquoten des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a ... 570
Rücklaufquoten des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a ... 571
Rücklaufquoten des CDLQI ... 572
CHRONOS ... 573
Rücklaufquoten des Peak Pruritus NRS ... 573
Rücklaufquoten des POEM ... 576
Rücklaufquoten der EQ-5D VAS ... 579
Rücklaufquoten des DLQI ... 582
G.5 : Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionsterm ... 586
AD-1652 ... 586
Subgruppenanalyse: EASI 75 ... 586
Subgruppenanalyse: EASI 90 ... 590
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung des Worst Itch Score ≥ 4) ... 594
Subgruppenanalyse: prozentuale Veränderung des Worst Itch Score ... 599

Subgruppenanalyse: Veränderung des Worst Itch Score ... 603
Subgruppenanalyse: SCORAD 75 ... 607
Subgruppenanalyse: SCORAD 90 ... 612
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte ... 616
Subgruppenanalyse: Veränderung des POEM ... 620
Subgruppenanalyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ... 624
Subgruppenanalyse: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a ... 628
Subgruppenanalyse: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a ... 632
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einem CDLQI von 0 oder 1 ... 636
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI um ≥ 6 Punkte ... 641
Subgruppenanalyse: Veränderung des CDLQI ... 645
Subgruppenanalyse: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse ... 650
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat ... 657
Subgruppenanalyse: SOC: Erkrankung des Nervensystems ... 665
Subgruppenanalyse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ... 671
CHRONOS ... 677
Subgruppenanalyse: EASI 75 ... 677
Subgruppenanalyse: EASI 90 ... 682
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4) ... 686
Subgruppenanalyse: prozentuale Veränderung der Peak Pruritus NRS ... 690
Subgruppenanalyse: Veränderung der Peak Pruritus NRS ... 703
Subgruppenanalyse: SCORAD 75 ... 714
Subgruppenanalyse: SCORAD 90 ... 720
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte ... 726
Subgruppenanalyse: Veränderung des POEM ... 733
Subgruppenanalyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ... 744
Subgruppenanalyse: Veränderung der EQ-5D VAS ... 755
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einem DLQI 0 und 1 ... 766
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des DLQI ≥ 6 ... 771
Subgruppenanalyse: Veränderung des DLQI ... 775
Subgruppenanalyse: Gesamtraten aller unerwünschter Ereignisse ... 785
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat ... 793
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer ... 802
Subgruppenanalyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 811
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen ... 820
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Opportunistische Infektionen ... 828
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Diarrhoe ... 837
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ... 844
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Reaktion an der Injektionsstelle ... 851

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes 856
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Dermatitis atopisch 863
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Augenerkrankungen 870
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Konjunktivitis allergisch 877

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren..... 23

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis..... 24

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab 31

Tabelle 4-4: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - SCORAD..... 34

Tabelle 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - EASI 34

Tabelle 4-6: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - IGA..... 34

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren..... 37

Tabelle 4-8: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer 53

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 76

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 79

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 80

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 81

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 84

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 94

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set]) 96

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set])..... 97

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie während der gesamten Behandlungsdauer, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set])..... 98

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set]) 100

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Mortalität 112

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 113

Tabelle 4-26: Operationalisierung des EASI 114

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 116

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 118

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Juckreizes – Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS .. 120

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz – Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Worst Itch Scale [AD-1652] / Peak Pruritus NRS [CHRONOS] ≥ 4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) 122

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale [AD-1652] / Peak Pruritus NRS [CHRONOS]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) 125

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale [AD-1652] / Peak Pruritus NRS [CHRONOS]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set) 130

Tabelle 4-35: Operationalisierung des SCORAD 135

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 137

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 139

Tabelle 4-39: Operationalisierung des POEM 141

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-41: 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-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 143

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 146

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Schlafstörungen 150

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlafstörungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 152

Tabelle 4-46: Operationalisierung der EQ-5D VAS 156

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full Analysis Set) 158

Tabelle 4-49: Operationalisierung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a 160

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; Full Analysis Set) . 162

Tabelle 4-52: Operationalisierung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a 164

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Parent-Proxy Depression 6a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; Full Analysis Set) 166

Tabelle 4-55: Operationalisierung des (C)DLQI 168

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 170

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des (C)DLQI um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 173

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set) 176

Tabelle 4-60: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse 181

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 184

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 186

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 190

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 193

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; Safety Analysis Set) 195

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set) 197

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 201

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 204

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 207

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 211

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 214

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set) 217

Tabelle 4-74: Weitere Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set) 220

Tabelle 4-75: Ergebnisse für alle unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set) 223

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 16 (AD-1652; Safety Analysis Set) 225

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen[a] nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set) ... 225

Tabelle 4-78: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für AD-1652 ... 231

Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für CHRONOS ... 233

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie AD-1652 ... 236

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CHRONOS ... 238

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Alter (AD-1652; Full Analysis Set) ... 243

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set) ... 244

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set) ... 245

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set) ... 246

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set) ... 247

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set) ... 248

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Alter (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 248

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 249

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 250

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des DLQI um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 250

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 251

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 252

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 253

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 254

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set) ... 255

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach PT Reaktion an der Injektionsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Geschlecht zu Baseline (CHRONOS; Safety Analysis Set) ... 255

Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien ... 256

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 257

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 258

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 258

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 259

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 259

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 261

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 262

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 262

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 263

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 265

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 265

Tabelle 4-110: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis ... 269

Tabelle 4-111: Weitere unerwünschte Ereignisse (UESI und UE nach SOC und PT) ohne signifikante Behandlungsunterschiede 277
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 282
Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT 300
Tabelle 4-114 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT 301
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AD-1652 370
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHRONOS 387
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie: AD-1652 410
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AD-1224 (CHRONOS) 426

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78

Abbildung 4-2: Randomisierungsschema der Zulassungsstudie AD-1652..... 86

Abbildung 4-3: Simulationen verschiedener Initialdosen basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse bei Kindern (≥ 15 – < 30 kg). Dupilumab-Konzentration gegen Behandlungstag. Orange: Zulassungskonforme Initialdosis; rot gestrichelt: Initialdosis in Zulassungsstudie AD-1652 88

Abbildung 4-4: Simulationen der Dupilumab-Konzentration Behandlungstag von Kindern mit einem Gewicht von a) ≥ 15 – < 30 kg und b) ≥30 kg. Perzentile, Median und Mittelwert [4] 89

Abbildung 4-5: Simulation des EASI 75 bei Kindern (≥ 15 bis < 30 kg) unter Berücksichtigung verschiedener Initialdosen im Zeitverlauf und zu Woche 4. 90

Abbildung 4-6: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 117

Abbildung 4-7: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 119

Abbildung 4-8: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 123

Abbildung 4-9: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Score) der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 127

Abbildung 4-10: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 128

Abbildung 4-11: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 129

Abbildung 4-12: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Score) der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe .. 132

Abbildung 4-13: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 133

Abbildung 4-14: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt

Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 134

Abbildung 4-15: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 138

Abbildung 4-16: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 140

Abbildung 4-17: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 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 144

Abbildung 4-18: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 148

Abbildung 4-19: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 149

Abbildung 4-20: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 149

Abbildung 4-21: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 154

Abbildung 4-22: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 155

Abbildung 4-23: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 155

Abbildung 4-24: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 159

Abbildung 4-25: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 163

Abbildung 4-26: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 167

Abbildung 4-27: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt (C)DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 171

Abbildung 4-28: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Anteil der Patienten

mit einer klinisch relevanten Verbesserung des (C)DLQI um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 174

Abbildung 4-29: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des CDLQI der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 178

Abbildung 4-30: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des DLQI der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 179

Abbildung 4-31: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 180

Abbildung 4-32: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 185

Abbildung 4-33: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse von a) mildem/moderatem sowie bei b) schwerem Schweregrad zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 189

Abbildung 4-34: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 191

Abbildung 4-35: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 194

Abbildung 4-36: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 203

Abbildung 4-37: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 205

Abbildung 4-38: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 210

Abbildung 4-39: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 212

Abbildung 4-40: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 216

Abbildung 4-41: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe 219

Abbildung 4-42 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie AD-1652 387

Abbildung 4-43 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie CHRONOS 408

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ADA	Antikörper gegen das Therapeutikum (*Anti-Drug Antibody*)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BKGRD	Begleittherapie (*Background*)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (*Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis*)
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (*Clinical Study Report*)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (*European Public Assessment Report*)
EQ-5D	European Quality of Life Five Dimensions
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Vollständiges Analyse-Set (*Full Analysis Set*)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
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
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Multiple Imputation
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	Numerische Rating-Skala
OCS	Systemische Glukokortikosteroide (*Oral Corticosteroids*)
OLE	Offene Verlängerungsstudie (*Open Label Extension*)
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDCO	Pädiatrieausschuss (*Paediatric Committee*)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (*Paediatric Investigation Plan*)
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PRO	Patient Reported Outcome
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
Q4W	Einmal alle vier Wochen
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
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (*System Organ Class*) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide (*Topical Corticosteroids*)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
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 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Dabei handelt es sich um ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit 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 III
- Tacrolimus (topisch)

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. 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 und systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Für die Anwendung von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren liegen Studiendaten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT; AD-1652) mit Langzeitdaten aus einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) sowie Daten der bereits vom G-BA bewerteten Erwachsenenstudie (CHRONOS) vor. Als Datenquellen werden die Studienberichte 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 befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren

Kriterium	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien	Begründung
Patienten-population	**1**	Patienten ab 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	**1**	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.	Gemäß Fachinformation [1, 2]
Intervention	**2**	Zulassungskonforme Standarddosierung mit Dupilumab	**2**	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.	Gemäß Fachinformation [1, 2]
Komparator	**3**	Patientenindividuell optimiertes Therapieregime	**3**	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.	Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA [3]
Endpunkte	**4**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	**4**	Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	Gemäß Beratungsgesprächen mit dem G-BA [13-15]
Studientypen	**5**	RCT	**5**	Die Studie ist keine RCT.	Verlässlichste Evidenz über den Mehrwert einer medizinischen Intervention
Behandlungs-dauer	**6**	≥ 13 Wochen für < 12-Jährige ≥ 24 Wochen für ≥ 12-Jährige	**6**	< 13 Wochen für < 12-Jährige < 24 Wochen für ≥ 12-Jährige	Gemäß allgemeiner Empfehlungen zur Mindeststudiendauer [22], der Behandlungserfahrung mit Dupilumab [4] und Anforderungen des G-BA [5]
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.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

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

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien AD-1652 und CHRONOS als relevante Studien identifiziert. Die RCTs AD-1652 und CHRONOS sind gemäß dem CONSORT-Statement dargestellt. Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Bei der Studie AD-1652 handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab, begleitend mit topischen Glukokortikosteroiden, bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis mit einer Studiendauer von 16 Wochen.

Mit Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die 16-wöchige RCT (AD-1652) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 bis 11 Jahren festgelegt und als 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-1652 auch die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) – auf deren Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet worden ist – für die frühe Nutzenbewertung bei Kindern von 6 bis 11 Jahren herangezogen. Hierbei werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 auf die Kinderpopulation übertragen.

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 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
Mortalität				
UE mit Todesfolge	OR	-	-	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	-	-	
	RD	-	-	
Morbidität				

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
EASI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
EASI 75	OR	5,57 [2,80; 11,07], < 0,0001	2,69 [1,68; 4,32], < 0,0001	
	RR	2,19 [1,48; 3,22], < 0,0001	1,50 [1,26; 1,79], < 0,0001	
	RD	39,46 [25,07; 53,86], < 0,0001	23,47 [13,08; 33,86], < 0,0001	
EASI 90	OR	11,49 [3,84; 34,34], < 0,0001	3,35 [2,10; 5,32], < 0,0001	
	RR	6,34 [2,42; 16,66], 0,0002	2,01 [1,56; 2,58], < 0,0001	
	RD	36,55 [25,61; 47,50], < 0,0001	27,42 [16,76; 38,09], < 0,0001	
Juckreiz - Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS				
Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	OR	11,70 [4,59; 29,84], < 0,0001	3,74 [2,32; 6,02], < 0,0001	
	RR	5,51 [2,54; 11,92], < 0,0001	1,94 [1,57; 2,40], < 0,0001	
	RD	44,92 [33,08; 56,75], < 0,0001	31,60 [20,90; 42,29], < 0,0001	
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS)	MWD	-33,3 [-42,61; -23,99] < 0,0001	-27,0 [-36,79; -17,19] < 0,0001	
	H´g	-1,133 [-1,450; -0,816]	-0,684 [-0,932; -0,435]	
Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS)	MWD	-2,49 [-3,204; -1,783], < 0,0001	-1,88 [-2,400; -1,351], < 0,0001	
	H´g	-1,103 [-1,417; -0,789]	-0,828 [-1,060; -0,596]	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
SCORAD				
SCORAD 75	OR	9,58 [2,18; 42,06], 0,0028	3,18 [1,91; 5,27], < 0,0001	
	RR	7,08 [1,76; 28,59], 0,0059	2,28 [1,60; 3,24], < 0,0001	
	RD	20,78 [11,83; 29,72], 0,0005	21,17 [11,07; 31,26], < 0,0001	
SCORAD 90	OR	4,60 [0,70; 30,32], 0,1128[a]	1,90 [0,89; 4,06], 0,0969	
	RR	5,02 [0,28; 90,00], 0,2231	1,74 [0,88; 3,42], 0,1092	
	RD	4,17 [0,59; 7,74], 0,1127	5,04 [-1,62; 11,70], 0,1030	
POEM				
POEM ≥ 6 Punkte	OR	8,29 [4,05; 16,98], < 0,0001	5,20 [2,88; 9,41], < 0,0001	
	RR	2,22 [1,58; 3,12], < 0,0001	1,56 [1,37; 1,78], < 0,0001	
	RD	45,76 [31,69; 59,84], < 0,0001	31,99 [23,29; 40,69], < 0,0001	
Veränderung des POEM	MWD	-8,8 [-10,98; -6,55], < 0,0001	-7,0 [-8,51; -5,57], < 0,0001	
	H´g	-1,246 [-1,560; -0,931]	-1,077 [-1,302; -0,852]	

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
Schlafstörungen				
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD	MWD	-2,3 [-3,18; -1,43], < 0,0001	-1,1 [-1,56; -0,69], < 0,0001	
	H´g	-0,825 [-1,140; -0,510]	-0,591 [-0,820; -0,362]	
EQ-5D VAS				
Veränderung der EQ-5D VAS	MWD	NE	6,2 [2,46; 9,85], 0,0011	
	H´g	NE	0,379 [0,151; 0,606]	
PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a				
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a	MWD	-3,3 [-6,28; -0,36], 0,0280	NE	
	H´g	-0,356 [-0,675; -0,038]	NE	
PROMIS Parent-Proxy Depression 6a				
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a	MWD	-5,2 [-7,88; -2,52], < 0,0001	NE	
	H´g	-0,619 [-0,938; -0,300]	NE	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
CDLQI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
(C)DLQI 0 oder 1	OR	12,34 [2,85; 53,45], 0,0008	3,69 [2,27; 6,01], < 0,0001	
	RR	8,80 [2,20; 35,28], 0,0021	2,55 [1,84; 3,55], < 0,0001	
	RD	26,61 [17,20; 36,02], < 0,0001	25,63 [15,35; 35,90], < 0,0001	
(C)DLQI ≥ 6 Punkte	OR	4,62 [2,22; 9,60], < 0,0001	2,51 [1,42; 4,45], 0,0016	
	RR	1,63 [1,23, 2,16], 0,0006	1,27 [1,12; 1,44], 0,0002	
	RD	31,65 [16,46; 46,84], < 0,0001	17,61 [8,06; 27,17], 0,0013	
Veränderung des (C)DLQI	MWD	-5,5 [-7,20; -3,89], < 0,0001	-3,6 [-4,61; -2,55], < 0,0001	
	H´g	-1,056 [-1,372; -0,741]	-0,792 [-1,020; -0,564]	
Sicherheit[b]				
Gesamtrate aller UE	OR	0,64 [0,32; 1,29], 0,2121	1,31 [0,68; 2,53], 0,4226	Kein größerer oder

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
	RR	0,87 [0,72; 1,07], 0,1898	1,04 [0,95; 1,13], 0,3958	geringerer Nutzen
	RD	-9,32 [-23,46; 4,82], 0,1950	3,10 [-4,12; 10,33], 0,3990	
UE nach Schweregrad mild/moderat	OR	0,76 [0,38; 1,51], 0,4297	1,25 [0,73; 2,14], 0,4135	
	RR	0,92 [0,74; 1,13], 0,4157	1,05 [0,94; 1,17], 0,3936	
	RD	-5,93 [-20,43; 8,57], 0,4205	3,81 [-5,05; 12,67], 0,3984	
UE nach Schweregrad schwer	OR	0,05 [0,00; 0,93], 0,0449[a]	0,91 [0,42; 2,01], 0,8210	
	RR	0,10 [0,00; 2,07], 0,0660	0,92 [0,45; 1,89], 0,8213	
	RD	-3,39 [NE; NE], < 0,0001	-0,71 [-6,73; 5,32], 0,8177	
SUE	OR	1,51 [0,15; 15,11], 0,7229	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406	
	RR	1,50 [0,16, 14,33], 0,7234	0,72 [0,24; 2,10], 0,5422	
	RD	0,85 [-3,53; 5,23], 0,7030	-1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068	
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,05 [0,00; 3,18], 0,1573[a]	0,21 [0,05; 0,93], 0,0392	
	RR	0,17 [0,01; 4,06], 0,2127	0,23 [0,05; 0,96], 0,0431	
	RD	-1,69 [NE; NE], < 0,0001	-6,12 [-10,02; -2,22], 0,0022	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,39 [0,51; 3,77], 0,5215	1,85 [1,10; 3,12], 0,0204	
	RR	1,33 [0,55; 3,25], 0,5247	1,63 [1,09; 2,43], 0,0176	
	RD	3,39 [-6,56; 13,34], 0,5022	10,17 [0,96; 19,38], 0,0305	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	-	1,97 [1,01; 3,86], 0,0470	

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens
		AD-1652 Woche 16	CHRONOS Woche 52	
	RR	-	1,83 [1,02; 3,31], 0,0444	
	RD	-	6,61 [-0,64; 13,86], 0,0704	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	0,33 [0,14; 0,77], 0,0106	0,61 [0,31; 1,18], 0,1416	
	RR	0,40 [0,20; 0,80], 0,0102	0,65 [0,36; 1,17], 0,1492	
	RD	-15,25 [-27,72; -2,79], 0,0167	-5,92 [-13,08; 1,25], 0,1052	
PT: Asthma	OR	-	0,74 [0,27; 2,04], 0,5626	
	RR	-	0,75 [0,29; 1,98], 0,5642	
	RD	-	-1,49 [-6,20; 3,22], 0,5355	
PT: Husten	OR	0,13 [0,03; 0,64], 0,0130	-	
	RR	0,14 [0,03; 0,67], 0,0142	-	
	RD	-10,17 [-18,80; -1,54], 0,0212	-	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[c]	OR	1,59 [0,59; 4,27], 0,3560	0,36 [0,23; 0,57], < 0,0001	
	RR	1,50 [0,62; 3,60], 0,3620	0,55 [0,41; 0,75], 0,0001	
	RD	5,08 [-5,06; 15,23], 0,3241	-24,29 [-34,49; -14,08], < 0,0001	
PT: Dermatitis atopisch	OR	-	0,29 [0,17; 0,48], < 0,0001	
	RR	-	0,43 [0,29; 0,63], < 0,0001	
	RD	-	-26,67 [-35,98; -17,35], < 0,0001	
SOC: Augenerkrankungen	OR	-	2,71 [1,61; 4,56], 0,0002	
	RR	-	2,20 [1,47; 3,28], 0,0001	

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens
		AD-1652 Woche 16	CHRONOS Woche 52	
	RD	-	16,35 [6,96; 25,74], 0,0007	
PT: Konjunktivitis allergisch	OR	-	2,45 [1,11; 5,42], 0,0273	
	RR	-	2,29 [1,10; 4,75], 0,0260	
	RD	-	6,15 [-0,15; 12,45], 0,0558	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR	0,30 [0,10; 0,89], 0,0300	0,71 [0,34; 1,47], 0,3547	
	RR	0,33 [0,12; 0,90], 0,0301	0,73 [0,38; 1,42], 0,3595	
	RD	-10,17 [-20,23; -0,11], 0,0477	-3,29 [-9,80; 3,22], 0,3208	

-: Nicht aufgetreten
a: Peto Odds Ratio
b: Für UESI und UE nach SOC und PT ohne signifikante Effektmodifikatoren siehe Tabelle 4-111
c: Enthält das erkrankungsbezogene UE „atopische Dermatitis“
CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht ermittelt; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In den Studien AD-1652 zu Woche 16 und CHRONOS zu Woche 52 zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede (siehe Tabelle 4-2). Die offene Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt hierbei die langanhaltende Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren [4].

Tabelle 4-3: 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	
EQ-5D VAS	
PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a	
PROMIS Parent-Proxy Depression 6a	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
(C)DLQI	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. In den Tragenden Gründen zum Verfahren von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Jugendlichen führt der G-BA aus, dass ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis gerechtfertigt ist, da sich Krankheitsbild und Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähneln, keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter in der Erwachsenenstudie CHRONOS beobachtet wurde und die Zulassungsstudie AD-1526 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg aufzeigt. Für atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren unter der Behandlung mit Dupilumab sind die genannten Kriterien ebenfalls erfüllt (siehe auch 4.2.5.2.1.2). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren sind daher die im Rahmen eines Evidenztransfers übertragenen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu berücksichtigen.

In der Gesamtschau des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit 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).

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

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

Die atopische Dermatitis (weitere geläufige Bezeichnungen sind Neurodermitis, atopisches Ekzem, endogenes Ekzem) 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 sich im weiteren Verlauf chronifizieren können [6]. Der quälende Juckreiz führt häufig zu Schlafstörungen und Kratzen der Haut. Die durch Kratzen geschädigte Haut neigt zu Infektionen und das veränderte Hautbild beeinflusst das Erscheinungsbild der Patienten. Dies ist mit einem hohen Leidensdruck und einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden [7-9].

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 Anwendungsgebiet wurde am 01.08.2019 für jugendliche Patienten erweitert. Auch hier wurde ein Zusatznutzen im Rahmen der frühen

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V festgestellt. Auf Basis eines Evidenztransfers der Daten aus der Erwachsenenstudie CHRONOS und der Zulassungsstudie für Jugendliche AD-1526 wurde am 20. Februar 2020 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Jugendliche ab 12 Jahren beschlossen [10].

Das durch die aktuelle Zulassungserweiterung definierte Anwendungsgebiet umfasst Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, sowie Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Das vorliegende Dossier mit der Kodierung E bezieht sich auf die Zulassungserweiterung für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren unter Einbeziehung vorhandener Evidenz bei Erwachsenen.

Fragestellung

Die Fragestellung, die im vorliegenden Dossier untersucht wird, ergibt sich aus der Erweiterung der Zulassung von Dupilumab auf Kinder von 6 bis 11 Jahren. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 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).

Population

Die gemäß Fachinformationen zugelassene Patientenpopulation umfasst Kinder von 6 bis 11 Jahren mit 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 [7]. Auch in der US-amerikanischen Leitlinie findet sich keine Definition der Schweregrade [11], 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 [12]:

Tabelle 4-4: 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: [12]	

Leshem *et al*. [13] empfehlen eine Stratifizierung und Interpretation der Resultate des EASI-Scores wie folgt:

Tabelle 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - EASI

Score[a]	**Definition**
0	Clear (läsionsfreies Hautbild)
0,1-1,0	Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild)
1,1-7,0	Mild (leicht)
7,1-21,0	Moderate (mittelschwer)
21,1-50,0	Severe (schwer)
50,1-72,0	Very severe (sehr schwer)
a: Skala von 0-72 Punkten EASI: Eczema Area and Severity Index Quelle: [13]	

Chopra *et al*. definieren den Schweregrad anhand des EASI-Scores in ähnlichen Größenordnungen (schwerer Schweregrad: 23,0–72,0) [14].

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 4-6: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - IGA

Score[a]	**Definition**
0	Clear (läsionsfreies Hautbild)
1	Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild)
2	Mild (leicht ausgeprägte Erkrankung)
3	Moderate (mittelschwer ausgeprägte Erkrankung)

Score[a]	Definition
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 [15]. IGA: Investigator's Global Assessment Quelle: [16]	

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, ihrer Aktualisierung „Systemtherapie bei 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 [7, 12, 17, 18].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab. In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Dupilumab gemäß den Angaben in den Fachinformationen gegeben wird [1, 2].

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 27.02.2020 (Vorgangsnummer 2019-B-310) benannte der G-BA bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, als zVT [3]. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis III
- Tacrolimus (topisch)

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 atopischer Dermatitis (z. B. Hautläsionen, 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 Krankheitskonzepten/Organsystemen (System Organ Classes [SOC] und Preferred Terms [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 Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis liegen neben den Studiendaten aus einer RCT auch Langzeitdaten 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. Aufgrund der geringeren Ergebnisunsicherheit werden in der Nutzenbewertung primär RCTs berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren

Kriterium	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien	Begründung
Patienten-population	**1**	Patienten ab 6 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	**1**	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.	Gemäß Fachinformation [1, 2]
Intervention	**2**	Zulassungskonforme Standarddosierung mit Dupilumab	**2**	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.	Gemäß Fachinformation [1, 2]
Komparator	**3**	Patientenindividuell optimiertes Therapieregime	**3**	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.	Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA [3]
Endpunkte	**4**	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	**4**	Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	Gemäß Beratungsgesprächen mit dem G-BA [13-15]
Studientypen	**5**	RCT	**5**	Die Studie ist keine RCT.	Verlässlichste Evidenz über den Mehrwert einer medizinischen Intervention
Behandlungs-dauer	**6**	≥ 13 Wochen für < 12-Jährige ≥ 24 Wochen für ≥ 12-Jährige	**6**	< 13 Wochen für < 12-Jährige < 24 Wochen für ≥ 12-Jährige	Gemäß allgemeiner Empfehlungen zur Mindeststudiendauer [22], der Behandlungserfahrung mit Dupilumab [4] und Anforderungen des G-BA [5]
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.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Zielpopulation und Intervention

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus den Fachinformationen für Dupixent® [1, 2].

Komparator

Der G-BA hat im Beratungsgespräch zu Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie als

zVT benannt [3]. Der G-BA konkretisiert die zVT, indem er die Einzelkomponenten einer solchen Therapie angibt (topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis III und Tacrolimus [topisch]).

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

Die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus den Beratungsgesprächen mit dem G-BA [3, 19, 20].

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren werden folgende patientenrelevante Endpunktkategorien berücksichtigt:

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- Patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei atopischer Dermatitis (z. B. Hautläsionen, 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 Krankheitskonzepten/Organsystemen (System Organ Classes [SOC] und Preferred Terms [PT])

Studientyp

Es werden RCTs berücksichtigt. 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.

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 [5].

Um die Evidenz aus allen Studien in der vulnerablen Kinderpopulation zu berücksichtigen, die einen Vergleich von Dupilumab gegenüber der zVT ermöglichen, wird eine Behandlungsdauer von 13 Wochen für Kinder unter 12 Jahren als Einschlusskriterium festgelegt. Dieses Einschlusskriterium berücksichtigt allgemeine Empfehlungen zur Mindeststudiendauer [21] bei atopischer Dermatitis sowie die Behandlungserfahrung mit Dupilumab. So weist Dupilumab einen raschen Wirkungseintritt, mit maximalen Behandlungseffekten nach 12–16 Wochen, auf [4].

Ein Studienprogramm für Kinder unterliegt aufgrund der besonderen Schutzbedürftigkeit dieser 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 [22]. Mit Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine 16-wöchige RCT (AD-1652) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 bis 11 Jahren festgelegt und als adäquat betrachtet [23]. 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“ [24]. Eine vergleichbare Aussage findet sich auch in dem Informationsblatt „Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche“ vom BMG, BfArM und PEI [25].

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 Kindern herangezogen. Um hierbei der geforderten Mindeststudiendauer des G-BA gerecht zu werden, wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Einschlusskriterium für ältere Patientenpopulationen, die außerhalb der in der Anwendungsgebietserweiterung definierten Gruppe der 6 bis 11-jährigen liegen, festgelegt.

Publikationstyp

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab wird in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations), Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, werden nicht vorgenommen. Für Embase und MEDLINE wird der RCT-Filter nach Wong *et al*. verwendet [26]. Um die Sensitivität zu erhöhen, wird dieser für die Suche in MEDLINE so abgewandelt, dass sowohl die britische als auch die amerikanische Schreibweise von „randomized/randomised“ erfasst werden.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifikation relevanter Studien werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register Clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab durchsucht.

Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, werden nicht vorgenommen.

Die Register Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) werden nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wird nach Einträgen zu Studien durchsucht, die bereits anderweitig (über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) für den Wirkstoff Dupilumab identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektieren zwei Personen unabhängig voneinander, die in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche identifizierten Treffer. Dabei werden Endpunkte erst auf Volltextebene berücksichtigt.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- 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 werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß VerfO wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien 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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

[4] 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.

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 Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien AD-1652 und CHRONOS 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-1652 ist der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit TCS und begleitender Basistherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis. 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, um 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. Die Ergebnisse der primären Analyse können für die präspezifizierten Behandlungsarme im CSR der entsprechenden Studie eingesehen werden.

In den für die Nutzenbewertung identifizierten relevanten Studien bei Kindern von 6 bis 11 Jahren (AD-1652) 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 Klasse III und im Falle der CHRONOS-Studie auch Klasse 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-1652) bzw. einer Behandlungsunterbrechung (CHRONOS), 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 potenziell 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.

Für stetige Endpunkte wird die Sensitivitätsanalyse „All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use [ANCOVA]“ mit multipler Imputation für fehlende Werte verwendet.

Diese Art der Analyse entspricht dem bereits in früheren Verfahren zu Dupilumab bei atopischer Dermatitis akzeptierten Vorgehen [27]. 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, für die der G-BA bei Erwachsenen in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fordert [5].

Jedoch unterliegt das Studienprogramm für Kinder 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 [22]. Mit Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die 16-wöchige RCT (AD-1652) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 bis 11 Jahren festgelegt und als adäquat betrachtet [23].

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“ [24]. Eine vergleichbare Aussage findet sich auch in dem Informationsblatt „Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche“ vom BMG, BfArM und PEI [25]. 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 Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis 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 die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) – auf deren Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet worden ist – für die frühe Nutzenbewertung bei Kindern herangezogen. Dazu werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 52 auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen. Subgruppenanalysen der Erwachsenenstudie CHRONOS zeigen insbesondere hinsichtlich Alter und Krankheitsschwere bei den betrachteten, patientenrelevanten Endpunkten keine endpunktübergreifende signifikante Effektmodifikation (siehe 4.3.1.3.2). Für den Evidenztransfer wird daher die Gesamtpopulation der Erwachsenenstudie CHRONOS herangezogen.

Der Evidenztransfer wird durch die Vergleichbarkeit der großen Effekte der verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen gestützt. Hierzu werden Heterogenitätstests (Cochran's Q Tests) mit den Studienergebnissen der Kinder und Erwachsenen zu Woche 16 durchgeführt. Dabei wird die Statistik-Software R (Version 3.6.3) mit dem Paket Meta, Version 4.11-0 verwendet. Ist der p-Wert für einen Test größer als 0,05 wird von Homogenität ausgegangen.

Weiterhin wird die Eignung dieses Evidenztransfers anhand der EMA-Empfehlungen der Vergleichbarkeit [28, 29] und der Anforderungen des G-BA für einen Evidenztransfer [30] geprüft:

Das Krankheitsbild ist vergleichbar

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

Der Wirkmechanismus ist vergleichbar

In Modul 2 ist dargelegt, dass der monoklonale Antikörper Dupilumab in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet bei Kindern den gleichen Wirkmechanismus aufweist wie bei Erwachsenen. Weiterhin greift Dupilumab mit der gezielten Hemmung der IL-4-/IL-13-Signaltransduktionsvorgänge in grundlegende Mechanismen der altersunabhängigen Typ-2-Inflammation ein. Nach den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen gibt es keinen altersabhängigen Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist. Durch die gewichtsadaptierte Dupilumab-Gabe wird zudem eine mit Erwachsenen vergleichbare Pharmakokinetik sichergestellt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit sind vergleichbar

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben wird, sind die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie

AD-1652 bei Kindern und der Erwachsenenstudie CHRONOS zeigen zu Woche 16 gleichgerichtete, große 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 festgestellt [5].

Die zVT ist vergleichbar

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT bestimmt (siehe Modul 3 und Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

In den Tragenden Gründen zum Verfahren von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Jugendlichen führt der G-BA aus, dass ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis gerechtfertigt ist, da sich Krankheitsbild und Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähneln, keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter in der Erwachsenenstudie CHRONOS beobachtet wurde und die Zulassungsstudie AD-1526 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg aufzeigt [10]. Für atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren unter der Behandlung mit Dupilumab sind die genannten Kriterien ebenfalls erfüllt. Daher kann ein Evidenztransfer der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation durchgeführt werden. Hierbei ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Mit den übertragenen Daten zu Woche 52 wird die formale Voraussetzung einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt.

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
   - Abstammung
   - Region

- Gewicht

2) Krankheitscharakteristika (Status zu Studienbeginn)
   - Dauer der atopischen Dermatitis
   - EASI
   - Juckreiz (Peak Pruritus NRS / Worst Itch Scale)
   - Von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (BSA)
   - SCORAD
   - IGA
   - (C)DLQI
3) Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten
4) Vorbehandlung
   - Art der Vortherapien
   - Ansprechen auf Vortherapien

Für kontrollierte Studien werden die bewertungsrelevanten Behandlungsarme 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-1652 und CHRONOS als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert (s. Abschnitt 4.3.1.1).

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 (Worst Itch Score / Peak Pruritus NRS)

  - SCORAD
  - POEM
  - Schlafstörungen (VAS des SCORAD)
  - EQ-5D VAS
  - PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a
  - PROMIS Parent-Proxy Depression 6a
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Krankheitsspezifischer Fragebogen ([C]DLQI)
- 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 Krankheitskonzepten/Organsystemen (System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT])

Die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analysen und Effektschätzer sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst.

Tabelle 4-8: 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 • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (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 • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
Juckreiz (Worst Itch Score / Peak Pruritus NRS)	• Worst Itch Score / Peak Pruritus NRS ≥ 4 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 4	• Odds Ratio (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	Punkten gegenüber dem Baseline-Wert	
	• Prozentuale Veränderung des Worst Itch Score / Peak Pruritus NRS zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
	• Veränderung des Worst Itch Score / Peak Pruritus NRS zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
SCORAD	• SCORAD 75 – Anteil der Patienten mit einer 75%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert • SCORAD 90 – Anteil der Patienten mit einer 90%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert	• Odds Ratio (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
POEM	• POEM ≥ 6 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert	• Odds Ratio (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	• Veränderung des POEM zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
Schlafstörungen	• Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
EQ-5D VAS	• Veränderung der EQ-5D VAS zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a	• Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
PROMIS Parent-Proxy Depression 6a	• Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
(C)DLQI	• (C)DLQI 0 oder 1 – Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI von 0 oder 1 Punkten erreichen	• Odds Ratio (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	• (C)DLQI ≥ 6 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert	• Odds Ratio (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	• Veränderung des (C)DLQI zum Baseline-Wert	• Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	• Anteil der Patienten mit Ereignis	• Odds Ratio (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (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	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT nach den in 4.3.1.3.1 genannten Kriterien	• Anteil der Patienten mit Ereignis	

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT	• Deskriptive Darstellung	
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 (0,125 je Stratifizierungsmerkmal) addiert. (C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient Reported Outcome Measurement Information System; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; VAS: Visuelle Analogskala		

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 [31].

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 [32]. 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 [33]. Auch die deutsche S2k-Leitlinie Neurodermitis und

die europäische konsensbasierte Leitlinie empfehlen den EASI als validiertes Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsschwere [7, 12].

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 [34]. 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 [35]. 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. Sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten, als auch bei jugendlichen Patienten stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des EASI als patientenrelevant ein [5, 10]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher ein EASI 75- und ein EASI 90-Ansprechen auch bei Kindern als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis bestätigt [3].

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "EASI" für die Studien AD-1652 und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einem EASI 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (AD-1652 und CHRONOS) und Woche 52 (CHRONOS)
- Anteil der Patienten mit einem EASI 90 (90 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (AD-1652 und CHRONOS) und Woche 52 (CHRONOS)

Juckreiz

Patientenrelevanz und Validität

Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und unter anderem verantwortlich für den hohen Leidensdruck der Patienten [7]. 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 [9]. 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 [8, 36]. 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, Jugendlichen und Kindern bestätigt wurde [3, 19, 20].

Mangels allgemein akzeptierter und vollständig validierter Juckreiz-Skalen [37] entwickelten und validierten Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals zusammen mit klinischen Dermatologen für Erwachsene und Jugendliche die Peak Pruritus NRS und für Kinder von 6 bis 11 Jahren die Worst Itch Scale. Beide Messinstrumente bewerten den stärksten Juckreiz innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) [38-40]. Dies entspricht den Vorgaben der HOME-Initiative, die die Beurteilung des Juckreizes der letzten 24 Stunden anhand einer 11-Punkt-Skala als Hauptmessinstrument zum Therapieerfolg in Bezug auf patientenberichtete Symptome empfiehlt [41]. Die Verwendung einer 11-Punkt-NRS ermöglicht auch die Unterteilung in Schweregrade des Juckreizes. So kann ein NRS-Score von > 0 bis < 3 als mild, ein Score von ≥ 3 bis < 7 als mittelschwer, ≥ 7 bis < 9 als schwer und ≥ 9 als sehr schwer gewertet werden [42].

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 [38, 39]. 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. Auch die Worst Itch Scale wurde im Rahmen von Patienten-Interviews und einer klinischen Studie (AD-1652) untersucht. Es zeigten sich wie bei der Peak Pruritus NRS positive Ergebnisse für Inhaltsvalidität, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität [40]. Im Einklang mit der Peak Pruritus NRS liegt der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient für die Test-Retest-Reliabilität der Worst Itch Scale bei 0,95.

Operationalisierung

Die Worst Itch Scale besteht aus zwei 11-Punkt-NRS von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmstmöglicher Juckreiz), die kindgerecht gestaltet wurden. Eine NRS dokumentiert die maximale Stärke des Juckreizes über den Tag, während mit der zweiten NRS die maximale Stärke des Juckreizes über die letzte Nacht bewertet wird. Zusammen wird also eine Bewertung des Juckreizes über die letzten 24 Stunden vorgenommen. Nur der jeweils höhere Wert geht in die Bewertung des täglichen Worst Itch Scores ein. Die Bewertung des Juckreizes wird einmal täglich, möglichst zur gleichen Zeit berichtet.

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 für die Peak Pruritus NRS 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 auch bei Jugendlichen validiert [38, 39].

In der CHRONOS-Studie sind die Cut-offs von 4 bzw. 3 Punkten (Sensitivitätsanalyse) präspezifiziert. Sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten, als auch bei jugendlichen Patienten stuft der G-BA eine Verbesserung der Peak Pruritus NRS von ≥ 4 Punkten als patientenrelevant ein [5, 10].

Auch für die Worst Itch Scale konnte in einem ankerbasierten Verfahren aus Phase-III-Daten eine Veränderung von 3 bis 4 Punkten als geeignete Responder-Definition im Sinne einer MCID bei Kindern von 6 bis 11 Jahren bestätigt werden [40]. In Analogie zu den G-BA Verfahren von Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen betrachtet Sanofi daher eine Verbesserung von ≥ 4 Punkten der Worst Itch Scale auch bei Kindern als patientenrelevant.

In den vorliegenden direkt vergleichenden Studien AD-1652 und CHRONOS erfolgt die Erhebung des Juckreizes mittels der Worst Itch Scale / 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. Aufgrund der vergleichbaren Erhebungsmethode der Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS und der gleichen MCID werden die Messinstrumente als vergleichbar betrachtet.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "Juckreiz" für die Studien AD-1652 und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52)
- Veränderung der Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS auch zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn)

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 [43]. Der SCORAD erfasst die flächenhafte

Ausdehnung der Erkrankung, die Intensität der Hautveränderungen sowie die 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 [44]. 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 [19, 20, 34, 44]. Allerdings weisen einige Studien auf Probleme hinsichtlich der Interobserver-Variabilität hin. Die Protokolle der vorliegenden Studien AD-1652 und CHRONOS stellen jeweils in Abschnitt 8.2 bzw. 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 [15, 45]. 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 [34].

Schram *et al*. ermittelten für den SCORAD eine MCID von 8,7 Punkten [35]. Statt der MCID werden in klinischen Studien häufig jedoch individuelle Response-Kriterien verwendet (SCORAD 75 und 90), die auf der relativen Änderung des Score-Wertes beruhen. Diese geben an, ob der Patient eine 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 75 mit einer 75%igen als auch der SCORAD 90 mit einer 90%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert stellen einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten dar.

Sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten, als auch bei jugendlichen Patienten stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des SCORAD als patientenrelevant ein [5, 10]. In

Analogie dazu betrachtet Sanofi daher ein SCORAD 75- und ein SCORAD 90-Ansprechen auch bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis bestätigt [3].

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "SCORAD" für die Studien AD-1652 und CHRONOS operationalisiert als

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

POEM

Patientenrelevanz und Validität

Der POEM wurde für Kinder und Erwachsene entwickelt, um das Ausmaß der atopischen Dermatitis aus Sicht des Patienten zu erheben [46]. Die Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit des Auftretens verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis 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 [46]. 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 [35]. 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 die Messinstrumente POEM, SCORAD und EASI ausreichend validiert wurden und empfohlen werden können [47]. 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 [48, 49]. Auch die deutsche Leitlinie zur atopischen Dermatitis zählt den POEM zu den validierten Instrumenten zur Erhebung patientenberichteter Symptome [7].

Operationalisierung

Der POEM setzt sich zusammen aus der 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, die auf einer 5-Punkt-Skala (0 Tage [0], 1–2 Tage [1], 3–4 Tage [2], 5–6 Tage [3], jeder Tag [4]) erfasst und verrechnet werden [46]. Die maximale Punktzahl beträgt 28; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad. Zur Einordnung schwerer atopische Dermatitis wird ein POEM Score ≥ 17 empfohlen [50].

Bei der Auswertung von gepoolten Daten aus zwei RCTs bei Erwachsenen mit schwerer atopischer Dermatitis wurde in einem ankerbasierten Verfahren für den POEM eine MCID von 3,4 bestimmt [35]. Gaunt *et al.* bestimmten eine MCID von 2,5–4,27 bei Kindern mit milder atopischer Dermatitis [51]. In einer aktuellen Publikation von Howells *et al.* wurde, anhand einer Studie mit 300 Kindern von 1–15 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, unter Verwendung verschiedener ankerbasierender Methoden eine klinisch relevante Änderung von 2,68–6,13 bestimmt [52]. 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-1652 eine Veränderung von 6–8 Punkten als bedeutende Änderung im Sinne einer MCID bestimmt [40]. Die untere Grenze ist mit der von Howells *et al.* bestimmten oberen Grenze einer bedeutenden Änderung von 6,13 Punkten vergleichbar. In der Zusammenschau aller Publikationen kann von einem Responsekriterium im Sinne einer MCID von ≥ 6 Punkten für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis ausgegangen werden.

Sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten, als auch bei jugendlichen Patienten stuft der G-BA den POEM als patientenrelevant ein [5, 10]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher den POEM auch bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis bestätigt [3].

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „POEM“ für die Studien AD-1652 und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 6 Punkte zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52)

- Änderung des POEM zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS auch zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn)

Schlafstörungen

Patientenrelevanz und Validität

Schlafstörungen wurden vom G-BA ebenfalls als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt genannt [3, 19, 20]. Sie stellen ein häufiges Symptom von atopischer Dermatitis dar [53] 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 [36]. Ungefähr 60 % der Patienten einer deutschen Querschnittsstudie bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis werteten die Verbesserung der Schlafqualität als eines der fünf wichtigsten Behandlungsziele [54].

Operationalisierung

Im Rahmen der Studien AD-1652 und CHRONOS 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.

Diese Operationalisierung wurde für den Endpunkt Schlafstörungen im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis als sinnvoll betrachtet [3]. Zudem stuft der G-BA sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten, als auch bei jugendlichen Patienten die Verbesserung der VAS Schlaflosigkeit des SCORAD als patientenrelevant ein [5, 10]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD auch bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als patientenrelevant.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "Schlafstörungen" operationalisiert als

- Veränderung des VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS auch zu Woche 52)

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz und Validität

Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einem deskriptiven Teil sowie einer VAS zur Beurteilung des Gesundheitszustands [55]. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D VAS dargestellt, da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt, der von G-BA und IQWiG im Allgemeinem nicht zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird.

Operationalisierung

Auf der VAS bewerten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand). Da die EQ-5D VAS die Einschätzung des Patienten wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. Als MCID liegt der für eine andere dermatologische Erkrankung, Psoriasis, ermittelte Wert von 3,82 Punkten vor [55]. Diese MCID wird im vorliegenden Dossier für das Anwendungsgebiet atopische Dermatitis nicht herangezogen.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „EQ-5D VAS“ für die Erwachsenenstudie CHRONOS operationalisiert als

- Veränderung der EQ-5D VAS nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn

PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a und Depression 6a

Patientenrelevanz und Validität

Depression oder Angsterkrankungen sind psychische Störungen, die mit atopischer Dermatitis assoziiert sind [56, 57]. Die Reduktion depressiver Symptome und/oder Angstsymptome stellt daher bei atopischer Dermatitis einen patientenrelevanten Endpunkt dar. PROMIS Fragebögen wurden in einer vom National Institute of Health (NIH) geförderten Initiative zur Entwicklung und Validierung von patientenberichteten Endpunkten für die klinische Forschung und Praxis entwickelt [58]. Die zur Beurteilung depressiver Symptome und Angstsymptome verwendeten Fragebögen PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a und Depressive Symptoms 6a sind etablierte Instrumente, die schon in einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen validiert wurden [59-65].

PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a und Depressive Symptoms 6a dienen der fremdberichteten Symptomerfassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 5–17 Jahren. Entsprechende Fragebögen zur Selbsterfassung sind für Kinder im Alter von 8–17 Jahren entwickelt und decken daher nicht das komplette Altersspektrum der Zielpopulation (6–11 Jahre) ab. Um eine Auswertung von zwei verschiedenen Messinstrumenten für den gleichen Patienten bei Überschreiten der Altersgrenze auszuschließen, werden ausschließlich die fremdberichteten Varianten der PROMIS-Fragebögen zu Angst und Depression verwendet.

Operationalisierung

Die PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a und Depressive Symptoms 6a Fragebögen umfassen 8 bzw. 6 Fragen, die auf einer 5-Punkte-Skala von den Eltern bewertet werden. Zu Angstsymptomen zählen hierbei Angst (Ängstlichkeit, Panik), Kummer (Sorge, Furcht) und Übererregbarkeit (Anspannung, Nervosität, Ruhelosigkeit). Depressive Symptome umfassen negative Stimmung (Traurigkeit, Schuldgefühle), Selbstansichten (Selbstkritik, Wertlosigkeit), soziale Wahrnehmung (Einsamkeit, zwischenmenschliche Entfremdung), sowie verminderter positiver Affekt und Engagement (Verlust von Interessen, Sinn und Bestimmung) [66].

Die Summe der einzelnen Fragen werden für die Bewertung in sogenannte T-Scores mittels Standard-Score-Umrechnungstabellen umgewandelt. T-Scores reichen von 34,6 bis 86,4 für PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a und von 36,2 bis 84,7 für PROMIS Depressive Symptoms 6a. Hohe Werte weisen hierbei auf schlimmere Angstsymptome bzw. depressive Symptome hin.

Ankerbasierte Verfahren anhand von Daten aus der Phase-III-Studie AD-1652 deuten auf eine relevante Änderung im Sinne einer MCID bei einer Veränderung von 9 Punkten im Angst-T-Score und 8 Punkten im T-Score für depressive Symptome hin [40]. Aufgrund der Unsicherheit dieser MCID wird diese im vorliegenden Dossier nicht herangezogen.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier werden die Endpunkte „PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a“ und „PROMIS Parent-Proxy Depression 6a“ für die Studie AD-1652 operationalisiert als

- Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn
- Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn

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 [67, 68]. CDLQI und DLQI umfassen zehn vergleichbare Fragen zu folgenden Subskalen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten / Schlaf, Freizeit, Arbeit/Schule/Ferien, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. DLQI und CDLQI werden von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrumente zum Therapieerfolg in Bezug auf gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei atopischer Dermatitis empfohlen [41].

Bei CDLQI und DLQI handelt es sich um die am häufigsten verwendeten Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität bei Patienten mit atopischer Dermatitis [69]. Die Validierung und psychometrischen Eigenschaften des CDLQI und DLQI wurden in zahlreichen Studien nachgewiesen und auch in Übersichtsartikeln zusammengefasst [70-72].

Bei der Entwicklung des CDLQI waren Betroffene mit Hauterkrankungen, insbesondere mit atopischer Dermatitis, beteiligt, sodass die Inhaltsvalidität des Fragebogens sichergestellt ist [68]. Die Test-Retest-Reliabilität und interne Konsistenz des CDLQI wurden in jeweils 3 Studien als angemessen bewertet [40]. Hierbei wurde für die Test-Retest-Reliabilität ein Korrelationskoeffizient zwischen 0,74 und 0,97 und ein Cronbach α zwischen 0,73 und 0,92 für die interne Konsistenz festgestellt [40]. Die Konstruktvalidität wurde mit Hilfe einer

Known-Groups-Validität untersucht und belegt [70]. Die Änderungssensitivität des Messinstruments wurde im Zeitraum von 1995 bis 2012 in 26 Studien nachgewiesen [70]. Hierbei untersuchten eine Reihe von Studien den CDLQI bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis [40]. Für Kinder von 5 bis 15 Jahren zeigte Drake *et al*. beispielsweise signifikante Unterschiede für die Änderung des CDLQI (von Baseline bis Ende der Behandlung) im Vergleich der Behandlungsgruppen (0,03 % Tacrolimus und 0,1 % Tacrolimus) mit der Kontrollgruppe (Salbengrundlage (Vehikel); $p < 0,001$ für beide Behandlungsgruppen). Zudem korrespondierten die Änderungen des CDLQI hierbei mit der objektiven Gesamtbewertung des klinischen Ansprechens durch den Arzt über den Studienverlauf [73]. Auch bei der Entwicklung des DLQI wurden Patienten mit Hauterkrankungen, insbesondere mit atopischer Dermatitis, beteiligt [38]. Für die Test-Retest-Reliabilität wurden Korrelationskoeffizienten > 0,80 und ein Cronbach α zwischen 0,73 und 0,92 für die interne Konsistenz festgestellt [38]. Die Konstruktvalidität wurde in über 37 Studien bewertet [38]. Die Untersuchung von Holm *et al*. zeigte hierbei beispielsweise einen statistisch signifikanten Zusammenhang des DLQI mit verschiedenen Schweregraden der atopischen Dermatitis (operationalisiert mittels SCORAD) [74]. Anhand einer Vielzahl von Studien mit Patienten mit atopischer Dermatitis konnte die Änderungssensitivität nachgewiesen werden, da der DLQI Änderungen vor und nach Behandlung feststellen konnte [38].

Der DLQI ist für die Altersgruppe ab 16 Jahren und der CDLQI für die Altersgruppe von 4 bis 16 Jahren vorgesehen. Die Vergleichbarkeit von CDLQI und DLQI zeigen Untersuchungen bei 16- und 17-jährigen Psoriasis-Patienten, die stark korrelierende Gesamt-Scores zwischen den Fragebögen aufweisen [75]. Somit wird es von Sanofi als adäquat angesehen den CDLQI für die Kinder (AD-1652) 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, tägliche Aktivitäten / Schlaf, Freizeit, Arbeit/Schule/Ferien, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. 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 ankerbasierten Verfahren wurde anhand von Phase-III-Daten eine Veränderung von 6 – 7 Punkten als bedeutende Änderung im Sinne einer MCID für den CDLQI bestimmt [40]. Für den DLQI wurde in einer Studie von Basra et al. eine Veränderung von 4 Punkten als bedeutende Änderung im Sinne einer MCID bestimmt [76].

Sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten, als auch bei jugendlichen Patienten stuft der G-BA das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 als patientenrelevant ein [5]. In Analogie dazu

betrachtet Sanofi daher auch den CDLQI von 0 oder 1 bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als patientenrelevantes Responsekriterium.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „(C)DLQI“ für die Studien AD-1652 und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen (bei CHRONOS auch zu Woche 52)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des (C)DLQI ≥ 6 Punkte zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52)
- Änderung des (C)DLQI zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn (bei CHRONOS auch zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn)

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 ungünstige 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. Die Erfassung erkrankungsbezogener Ereignisse wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt (siehe 4.2.5.4).

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 Studienabbruch führen

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für:
  - Alle unerwünschten Ereignisse (Auftreten bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
  - Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auftreten bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
  - Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen (deskriptiv)
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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 Zielpopulation (Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis) untersucht. Die zum Nachweis der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern 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

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

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-1652 und CHRONOS bilden die für die frühe Nutzenbewertung relevanten Hauptanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.1).

Für die Studien AD-1652 und CHRONOS werden für die Auswertung unerwünschter Ereignisse Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht für die Berechnung der Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) berücksichtigt wird (Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“).

Im Laufe der Zulassungsstudie AD-1652 erhielten 19 Studienzentren Lieferungen von Prüfpräparaten (IMP) mit unverblindeten Packlisten (siehe Anhang 4-E und Studienbericht für weitere Informationen) [77]. Obwohl von keiner Entblindung auszugehen ist, wird zur Einschätzung der Robustheit der Wirksamkeitsergebnisse der Studie AD-1652 eine Sensitivitätsanalyse mit einem modifizierten vollständigen Analyse-Set (mFAS) durchgeführt. Dieses mFAS schließt alle 23 Patienten der Studie AD-1652 aus, die potenziell entblindet wurden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Für die Erwachsenenstudie CHRONOS werden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen – im Sinne der VerfO des G-BA zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse oder zur Einschätzung der Aussagekraft – 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

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-1652 und CHRONOS legen a priori keine Subgruppen fest, jedoch erfolgt implizit über die Stratifizierungsvariablen der Randomisierung

(Schweregrad der Erkrankung anhand des IGA [CHRONOS] und Gewicht [AD-1652] bzw. Region [beide Studien]) die Festlegung von zwei zu untersuchenden Subgruppenmerkmalen.

Den Vorgaben der VerfO folgend werden im vorliegenden Dossier Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere mit der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Hauptanalyse betrachtet. Anstelle der geforderten Untersuchung von Zentrums- und Ländereffekten wird das Subgruppenmerkmal Region für die Studien CHRONOS und AD-1652 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 den Studien CHRONOS und AD-1652 das Subgruppenmerkmal Region eine Stratifizierungsvariable der Randomisierung.

Für die Zulassungsstudie AD-1652 werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen zu Woche 16 dargestellt:

- Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre; ≥ 9 bis < 12 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nordamerika; Europa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI ≤ 50,0]; sehr schwer [EASI > 50,0])
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Itch Score < 9]; sehr schwer [Worst Itch Score ≥ 9])
- Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg; ≥ 30 bis < 60 kg)

Für die Erwachsenenstudie CHRONOS werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen zu Woche 52 dargestellt:

- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

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

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Es werden 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)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)[a]**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
AD-1652	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up	Dupilumab 300 mg Q4W + TCS Dupilumab 200 mg für Patienten ≥ 30 kg und 100 mg für Patienten < 30 kg Q2W + TCS Placebo + TCS
a: Teil des Moduls 5 des Zulassungsdossiers für die Anwendungsgebietserweiterung Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCS: Topische Glukokortikosteroide					

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

Der Studienstatus ist auf dem Stand von 28. Oktober 2020.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	Nicht zutreffend

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.

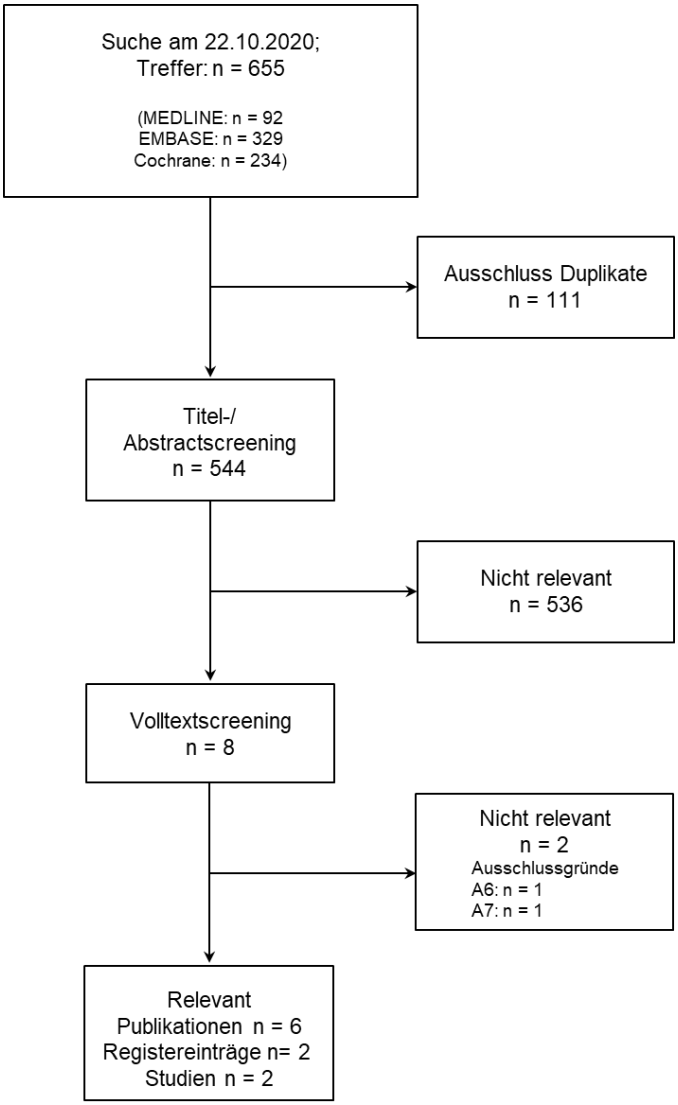


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 22. Oktober 2020 hat insgesamt 655 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 111 Treffer als Dubletten identifiziert. 536 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

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

Aus sechs relevanten Publikationen (einschließlich zwei Registereinträgen) wurden die beiden Studien AD-1652 und CHRONOS identifiziert [78-83].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
AD-1224 (CHRONOS)	Clinicaltrials.gov [82, 84] ICTRP [85] EU-CTR [86] AMIce [87]	nein	ja	abgeschlossen
AD-1652	Clinicaltrials.gov [83, 88] ICTRP [89] EU-CTR [90] AMIce [91]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Stand der Information ist der 26. Oktober 2020.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
AD-1224 (CHRONOS)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-12-01-D-328) [92] IQWiG Nutzenbewertung (A17-63) [93] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-483) [94] IQWiG Nutzenbewertung (A19-75, A20-01) [27, 95]	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 26. Oktober 2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AD-1224 (CHRONOS)	nein	ja	nein	ja [96]	ja [82, 84-87]	ja [27, 78, 80, 81, 92-95]
AD-1652	ja	ja	nein	ja [77]	ja [83, 88-91]	ja [79]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AD-1652	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 (Dupilumab Q4W, Dupilumab Q2W, Placebo)	Kinder im Alter von ≥ 6 - < 12 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA = 4; EASI ≥ 21; BSA ≥ 15 %; Worst Itch Score ≥ 4)	Dupilumab 300 mg Q4W + TCS (n = 122)[a] Dupilumab 200 mg für Patienten ≥ 30 kg und 100 mg für Patienten < 30 kg Q2W + TCS (n = 122)[a] Placebo Q2/4W + TCS (n = 123)[b]	Screeningphase: bis zu 9 Wochen TCS Standardisierungs-phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 16 Wochen Follow-up-Phase: 12 Wochen oder bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434)	61 Studienzentren in Nordamerika und Europa Studienbeginn: 01. November 2017 Studienende: 28. Juni 2019	(Co-)Primärer Endpunkt: EASI[c] IGA Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Worst Itch Score SCORAD POEM PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a PROMIS Parent-Proxy Depression 6a CDLQI Sicherheitsendpunkte: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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)	Dupilumab 300 mg Q2W+TCS (n = 106) Dupilumab 300 mg[d] QW+TCS (n = 319) Placebo QW + TCS (n = 315)	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 Studienbeginn: September 2014 Studienende: 27. April 2016 (Datenschnitt der primären Analyse)	(Co-)Primärer Endpunkt: EASI[c] IGA Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: Peak Pruritus NRS SCORAD POEM DLQI Symptomatischer Schub EQ-5D VAS Sicherheitsendpunkte: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

a: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten des zulassungskonformen Behandlungsschemas dargestellt: für Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg 300 mg Dupilumab Q4W

b: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten der Kontrollgruppe dargestellt, die das zulassungskonforme Behandlungsschema widerspiegelt: für Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg Placebo Q4W

c: 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.

d: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten des zulassungskonformen Behandlungsschemas dargestellt: für Erwachsene 300 mg Dupilumab Q2W

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; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; QW: Einmal jede Woche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: Topische Glukokortikosteroide; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Placebo + BKGRD ± Rescue[a]**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue[b]**	**Dupilumab Q4W + BKGRD ± Rescue[b]**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AD-1652	Placebo Injektionen subkutan entsprechend den Dupilumab-Anwendungen	Für Kinder < 30 kg: Anfangsdosis von 200 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach alle 2 Wochen (Q2W) 100 mg Dupilumab subkutan; Für Kinder ≥ 30 kg: 400 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 200 mg Dupilumab subkutan	Anfangs-dosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach alle 4 Wochen (Q4W) 300 mg Dupilumab subkutan (gewichts-unabhängig)	<u>Begleittherapie:</u> Ab Tag -14 vor Randomisierung wird in allen drei Behandlungsarmen ein standardisiertes TCS-Regime verwendet. Spätestens ab Tag -7 vor Randomisierung wird in allen drei Behandlungsarmen zusätzlich zweimal täglich rückfettende und feuchtigkeitsbindende Mittel (Emollentien) verwendet. • Verwendung mittelstark wirksamer TCS QD auf Bereichen mit aktiven Läsionen. Nach Ermessen des Prüfarztes können schwach wirksame TCS QD 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, angewendet werden. • Sobald der Patient einen IGA-Score von 2 oder weniger erreicht hat, sollte die Häufigkeit der Anwendung von mittelstarken auf 3-mal pro Woche reduziert werden und die Anwendung beendet werden, sobald ein läsionsfreies Hautbild (IGA 0) erreicht wird. Die Patienten sollten angewiesen werden, TCS nur bei aktiven Läsionen anzuwenden und die TCS-Anwendung einzustellen, wenn die Läsionen zwischen den Visiten vollständig verschwinden. • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS. Durchführung der oben beschriebenen Step-down-Prozedur bis zur Ausheilung der Läsionen. • Bei Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität unter mittelstarken TCS sollten Patienten auf schwache TCS umgestellt werden. • Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter einmal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS können Patienten mit stark wirksamen TCS behandelt werden (Rescue-Therapie), es sei denn, TCS höherer Potenz gelten als unsicher. Bei empfindlichen Hautstellen (Gesicht, Beugen, Leiste) sollten bei diesen Schüben normalerweise Steroide mit niedriger Potenz verwendet werden. • Zwischen der Anwendung von Emollentien und TCS wird ein Zeitabstand von 60 Minuten empfohlen <u>Rescue-Therapie:</u> Sofern medizinisch notwendig, konnte mit Studienstart eine Rescue-Therapie nach Ermessen des Prüfarztes initiiert werden. Zur Auswahl stehen hierbei stark wirksame TCS, systemische nicht-steroidale

				immunsuppressive Arzneimittel und orale Glukokortikosteroide.
Studie	**Placebo + BKGRD ± Rescue**	**Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue**	**Dupilumab QW + BKGRD ± Rescue[c]**	***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[d]	Anfangs-dosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach QW 300 mg Dupilumab subkutan	Begleittherapie: Ab mind. 7 Tage vor der Randomisierung Anwendung von rückfettenden und feuchtigkeitsbindenden 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 Rescue-Therapie: Wenn medizinisch notwendig, wurde nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie initiiert. Zur Auswahl stehen hierbei stark und sehr stark wirksame TCS (als Teil der TCS-Behandlung, s. o.), OCS, systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel und Phototherapie.

a: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten der Kontrollgruppe dargestellt, die das zulassungskonforme Behandlungsschema widerspiegelt: für Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg Placebo Q4W

b: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten des zulassungskonformen Behandlungsschemas dargestellt: für Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg 300 mg Dupilumab Q4W

c: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten des zulassungskonformen Behandlungsschemas dargestellt: für Erwachsene 300 mg Dupilumab Q2W

d: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht.

BID: Zweimal täglich; BKGRD: Begleittherapie (Background); OCS: orale Glukokortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen QD: Einmal täglich; QW: Einmal jede Woche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide

Hinweise zu den Behandlungsarmen und den Dosierungsschemata der Studien AD-1652 und CHRONOS

Die Studien AD-1652 und CHRONOS schlossen Dosierungsschemata ein, die nicht der Zulassung entsprechen. Für die Erwachsenenstudie CHRONOS wird daher im Folgenden nur die für die Nutzenbewertung relevante, zulassungskonforme Dupilumab-Dosierung (300 mg Dupilumab Q2W) dargestellt. Die Zulassungsstudie AD-1652 umfasste zwei Behandlungsarme mit unterschiedlichen Dosierungsschemata (100 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W bzw. 300 mg Q4W; siehe Abbildung 4-2). Die Placebo-Gabe folgte in der Zulassungsstudie AD-1652 den Dosierungsschemata der Dupilumab-Gruppen. Die Placebo-Injektionen wurden also entweder Q2W oder Q4W verabreicht. Das zulassungskonforme Dosierungsschema für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg besteht aus 300 mg Dupilumab Q4W mit einer aufgeteilten Initialdosis. Nach Maßgabe des Arztes kann diese Dosierung auf 200 mg Dupilumab Q2W erhöht werden. Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg werden analog zu Jugendlichen mit 300 mg Dupilumab Q2W behandelt. Für die Zulassungsstudie AD-1652 wird im vorliegenden Dossier ausschließlich die zulassungskonforme Standarddosierung von 300 mg Dupilumab Q4W oder Placebo Q4W für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg dargestellt. Folgend wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das zulassungskonforme Dosierungsschema beschrieben.

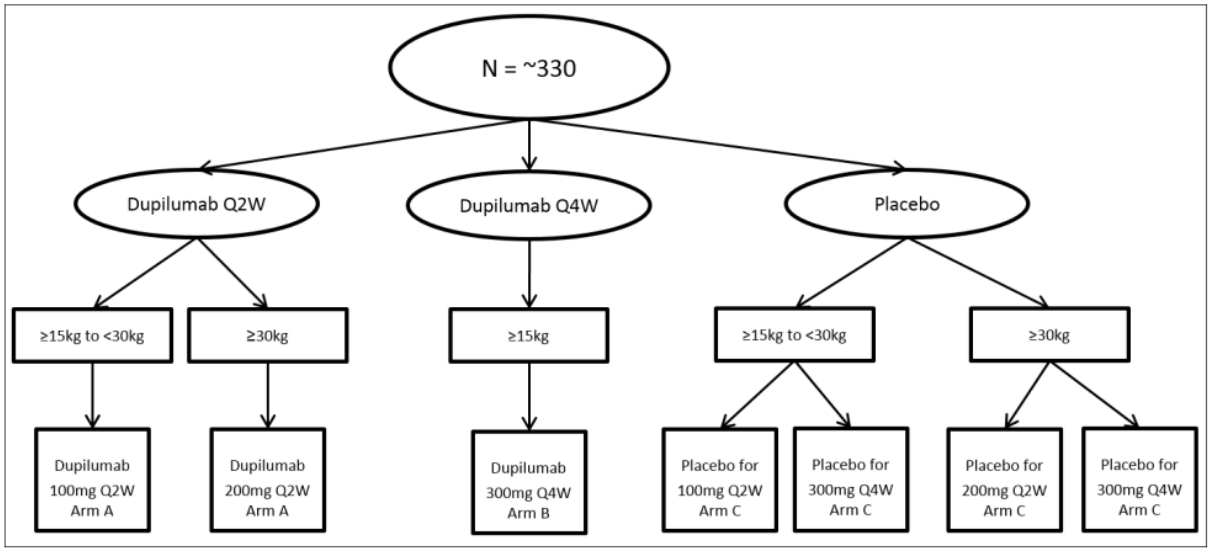


Abbildung 4-2: Randomisierungsschema der Zulassungsstudie AD-1652.

Behandlungsarm A beinhaltet Patienten, die Q2W mit Dupilumab behandelt werden (gewichtsabhängig 100 mg bzw. 200 mg). Behandlungsarm B beinhaltet Patienten, die gewichtsunabhängig Q4W mit Dupilumab behandelt werden. Behandlungsarm C beinhalten Patienten, die entsprechend Behandlungsarm A und B entweder gewichtsabhängig Q2W oder gewichtsunabhängig Q4W eine Placebo-Gabe erhalten. Das zulassungskonforme Dosierungsschema besteht für Kinder mit einem Gewicht ≥ 15 kg und < 60 kg aus 300 mg Dupilumab Q4W. Nach Maßgabe des Arztes kann diese Dosierung auf 200 mg Dupilumab

Q2W erhöht werden. Für Kinder mit einem Gewicht ≥ 60 kg gilt das für Jugendliche vorgesehene Dosierungsschema von 300 mg Q2W. Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen.

Abweichende Initialdosis der Studie AD-1652

Hintergrund

In der Zulassungsstudie AD-1652 wurde die Initialdosis von zweimal 300 mg Dupilumab am ersten Tag der Behandlung verabreicht. Im Vergleich zu der zulassungskonformen Initialdosis für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg (300 mg Dupilumab an Tag 1 und 300 mg an Tag 15) führt dies zu einem geringfügig schnelleren Erreichen des Ziel-Talspiegels im Steady State (Gleichgewichtszustand zwischen aufgenommener und ausgeschiedener Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit). Wie in Modul 2 beschrieben, sind bei der Behandlung mit Dupilumab – wie auch bei anderen monoklonalen Antikörpern – die Talspiegel entscheidend für die Wirksamkeit.

Auswirkungen der Initialdosis auf die Wirksamkeit

Unabhängig von der Initialdosis führt das gewählte Dosierungsschema im Steady State während des gesamten Dosierungsintervalls zu mit Dupilumab gesättigten IL-4- und IL-13-Rezeptoren. Mit der Sättigung der IL-4- und IL-13-Rezeptoren ist durch den spezifischen Wirkmechanismus eine Plateaubildung der Wirksamkeit und On-Target-Sicherheit zu erwarten. Unterschiedliche Initialdosen führen daher nach Erreichen des Steady State nicht zu Unterschieden in der Wirksamkeit und/oder Sicherheit, sondern ausschließlich zu einem schnelleren Erreichen der Ziel-Talspiegel und somit zu einem rascheren Eintritt der maximalen Behandlungseffekte. Die in der Zulassungsstudie AD-1652 gewählte Initialdosis führt vorübergehend zu maximalen Dupilumab-Spiegeln, die den Steady State übersteigen. Um diese für das Therapieansprechen nicht erforderliche hohe Anfangsdosis zu Beginn der Behandlung zu vermeiden, wurde im Zulassungsverfahren die Initialdosis auf zwei Gaben (je 300 mg Dupilumab an Tag 1 und 15) aufgeteilt. So liegen auch zu Beginn der Behandlung vergleichbare Dupilumab-Konzentrationen wie bei Erwachsenen vor. Die Aufteilung der Initialdosis trägt also zu einer mit Erwachsenen vergleichbaren Pharmakokinetik bei.

Zugrundeliegende Modelle

Mit Hilfe pharmakokinetischer Modelle können die maximalen Dupilumab-Spiegel zu Beginn der Behandlung und das Erreichen des Steady State simuliert werden. Da die Pharmakokinetik von Dupilumab vor allem vom Gewicht der Patienten abhängt (vgl. Modul 2), werden leichte Kinder stärker von der Initialdosis beeinflusst. Daher werden in den folgenden Modellen insbesondere Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 bis 30 kg betrachtet. In einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse bei Kindern (≥ 15 – < 30 kg) wurden verschiedene Initialdosen untersucht, darunter die zulassungskonforme Initialdosis (siehe Abbildung 4-3 orange) und die Initialdosis in der Zulassungsstudie AD-1652 (siehe Abbildung 4-3 rot gestrichelt). Wie in Abbildung 4-3 ersichtlich, werden mit der zulassungskonformen Initialdosis (300 mg Dupilumab an Tag 1 und 15) die hohen Dupilumab-Spiegel der Initialdosis in der Zulassungsstudie AD-1652 nicht erreicht. Dennoch werden die Ziel-Talspiegel schnell erreicht und ein rascher Wirkeintritt ist zu erwarten. So zeigen weitere Modelle, die die Zulassung der aufgeteilten Initialdosis für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg unterstützt haben, eine vergleichbare Wirksamkeit schon zu Woche 4 [4].

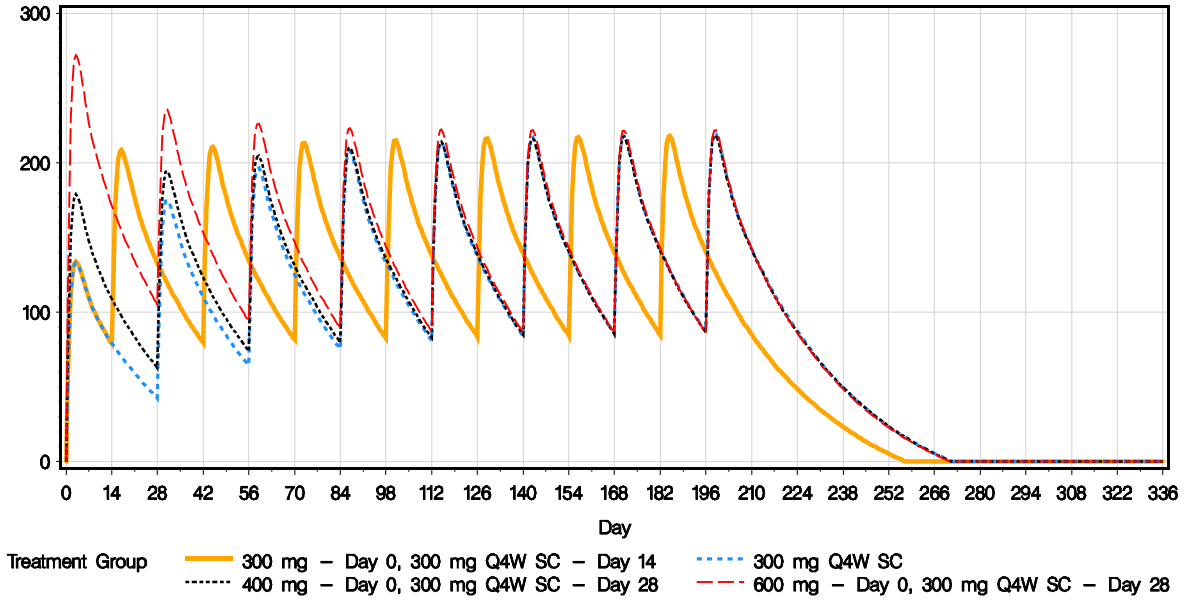
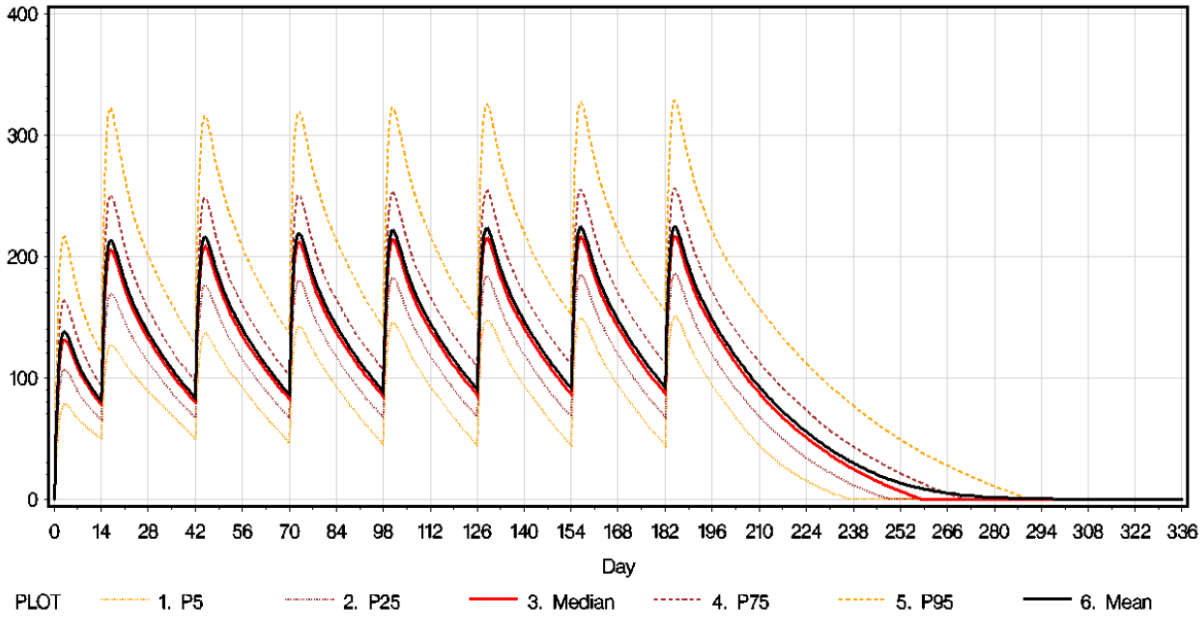


Abbildung 4-3: Simulationen verschiedener Initialdosen basierend auf einer populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse bei Kindern (≥ 15 – < 30 kg). Dupilumab-Konzentration gegen Behandlungstag. Orange: Zulassungskonforme Initialdosis; rot gestrichelt: Initialdosis in Zulassungsstudie AD-1652

Das Modell zur zulassungskonformen Initialdosis (300 mg Dupilumab an Tag 1 und 15) zeigt weiterhin eine mit Erwachsenen vergleichbare Dupilumab-Konzentration zu Beginn der Behandlung (siehe Abbildung 4-4). So werden bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens

15 und weniger als 60 kg ab Woche 2 wirksame Talspiegel erreicht, die auch bei Erwachsenen beobachtet werden (5. Perzentil ca. 30 mg/l und Median ca. 70 mg/l).

a)



b)

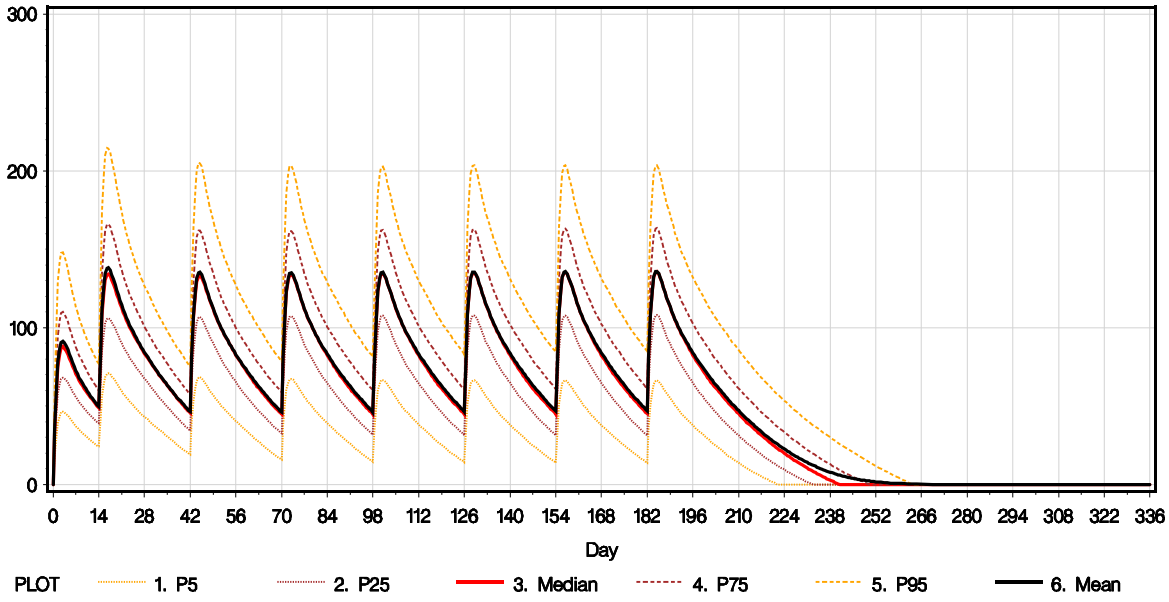


Abbildung 4-4: Simulationen der Dupilumab-Konzentration Behandlungstag von Kindern mit einem Gewicht von a) ≥ 15 – < 30 kg und b) ≥30 kg. Perzentile, Median und Mittelwert [4]

Die in Abbildung 4-5 dargestellte integrierte Expositions-Wirkungs-Analyse betrachtet das Erreichen des EASI 75 unter verschiedenen Initialdosen. Da Dupilumab eine vergleichbare Pharmakokinetik bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aufweist, konnte in einer

nichtlinearen Mixed-Effects-Modellierung auf Daten von über 3000 erwachsenen und pädiatrischen Patienten aus sechs zulassungsrelevanten Phase-II- und Phase-III-Studien zurückgegriffen werden. In dieser Modellierung wird mit der zulassungskonformen Initialdosis (siehe Abbildung 4-5 grün) und der Initialdosis in der Zulassungsstudie AD-1652 (siehe Abbildung 4-5 schwarz) bereits zu Woche 4 ein vergleichbar hohes Ansprechen des EASI 75 erreicht.

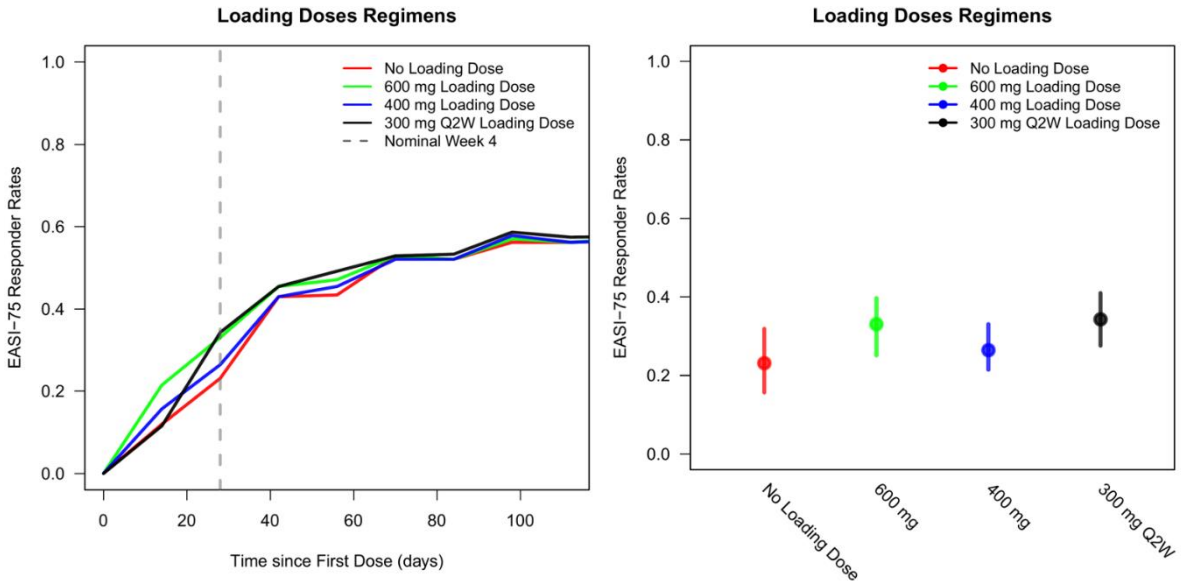


Abbildung 4-5: Simulation des EASI 75 bei Kindern (≥ 15 bis < 30 kg) unter Berücksichtigung verschiedener Initialdosen im Zeitverlauf und zu Woche 4.

Weiterhin zeigt die integrierte Expositions-Wirkungs-Analyse, dass trotz Änderungen der Initialdosis ein vergleichbares Ansprechen im Steady State zu erwarten ist. Selbst bei Auslassen der Initialdosis (Abbildung 4-5: rot) überlappen die Wirksamkeitsprofile noch vor Woche 16. Unabhängig von der Initialdosis ist die Studiendauer der Zulassungsstudie AD-1652 mit 16 Wochen daher ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Steady State zu beurteilen. Die dargestellten Modellierungen erlauben die Schlussfolgerung, dass die Studiendaten der Zulassungsstudie AD-1652 für die Nutzenbewertung und den Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen zulässig sind.

Fixe Dosierung in Studie AD-1652

Hintergrund

In der Zulassungsstudie AD-1652 wurden Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg entweder mit 300 mg Dupilumab Q4W oder gewichtsabhängig mit 100 mg

bzw. 200 mg Dupilumab Q2W behandelt. Die zulassungskonforme Dosierung von 300 mg Dupilumab Q4W mit der Möglichkeit einer Hochtitration zu einem Q2W Behandlungsregime wurde in der Verlängerungsstudie AD-1434 realisiert.

Auswirkungen des Behandlungsregimes auf die Wirksamkeit und Sicherheit

Die Zulassungsstudie AD-1652 bietet einen direkten Vergleich der Q4W und Q2W Dosierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierbei zeigten sich Hinweise auf ein höheres Ansprechen für das Erreichen des IGA 0 oder 1, EASI 75 und Verringerung der Worst Itch Scale um mindestens 4 Punkte für Kinder unter der Behandlung mit 200 mg Dupilumab Q2W. Bezüglich der Sicherheit wurde ein vergleichbares Sicherheitsprofil zwischen der Q2W und Q4W Behandlung festgestellt [4, 77]. Wie in der Zulassungsstudie AD-1652 wurde auch innerhalb der Verlängerungsstudie AD-1434 ein größeres Ansprechen unter einer Q2W Behandlung beobachtet. In der Verlängerungsstudie AD-1434 konnte die Standarddosierung von 300 mg Dupilumab Q4W auf ein Q2W Therapieregime für therapieresistente Kinder hochtitriert werden, die aufgrund der Krankheitsschwere eine Rescue-Therapie benötigen oder nach 16-wöchiger Behandlung noch keinen IGA 0 oder 1 erreicht hatten. Selbst bei diesen therapieresistenten Patienten wurde nach dem Wechsel von Q4W zur Q2W Behandlung ein höheres Ansprechen für das Erreichen des IGA 0 oder 1 und des EASI 75 beobachtet [4, 77]. Da die Pharmakokinetik von Dupilumab vor allem vom Gewicht der Patienten abhängt (vgl. Modul 2), sind bei Kindern mit höherem Gewicht niedrigere Plasmaspiegel zu beobachten als bei niedrigerem Gewicht. Aufgrund der Sättigung der IL-4- und IL-13-Rezeptoren bei höheren Dupilumab-Konzentrationen sind daher diese Vorteile der Hochtitration in erster Linie bei Kindern mit höherem Gewicht zu erwarten. Deshalb wird auch für Kinder oder Jugendliche mit einem Gewicht von mindestens 60 kg standardmäßig eine höhere Dosis von Dupilumab angewendet (siehe unten). Für die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren ist daher die Standarddosierung von 300 mg Q4W ausreichend. Dies zeigen auch die großen Effekte der Standarddosierung in der Zulassungsstudie AD-1652.

Eignung der Standarddosierung

Die Standarddosierung von 300 mg Dupilumab Q4W gewährt Kindern von 6 bis 11 Jahren eine gewichtsunabhängige, einheitliche Dosierung in einem möglichst weiten Dosierungsintervall. Für die pädiatrischen Patienten wird mit den regelhaft nur noch vierwöchig zu applizierenden Fertigspritzen der Behandlungsaufwand reduziert. Damit ist auch eine Erhöhung der Adhärenz und Therapieakzeptanz zu erwarten. Bei beiden Dosierungsschemata (Q2W und Q4W) wird eine mit Erwachsenen vergleichbare Pharmakokinetik erreicht. Für die Nutzenbewertung und den Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen kann die Darstellung daher auf die konservative, alleinige Analyse der Standarddosierung (300 mg Dupilumab Q4W) fokussiert werden. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse unter Q2W Behandlung sind in [77] und [4] zu finden.

Dosierung für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg

Hintergrund

Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg werden analog zu Jugendlichen mit 300 mg Dupilumab Q2W behandelt. In der Zulassungsstudie AD-1652 wurden Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg dagegen analog zu Kindern mit einem Gewicht unter 60 kg behandelt.

Einfluss des Gewichts auf die Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Dupilumab wird in erster Linie vom Gewicht der Patienten und nicht vom Alter beeinflusst. Für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg sind also geringere Plasmaspiegel und daher auch eine geringere Wirksamkeit unter den Dosierungsschemata der Zulassungsstudie AD-1652 abzusehen. Innerhalb der Verlängerungsstudie AD-1434 wurde daher eine Hochtitration auf das bei Jugendlichen bereits bewährte Therapieregime von 300 mg Dupilumab Q2W bei unzureichendem Ansprechen für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg erlaubt.

Prävalenz von Kindern mit einem Gewicht von mindestens 60 kg

Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg sind im Alter von 6 bis 11 Jahren jedoch die Ausnahme. Dies bestätigen die Referenzperzentile zum Körpergewicht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. So weist ausschließlich das 97. Perzentil von Kindern ab 10,5 Jahren ein Körpergewicht von mindestens 60 kg auf. Der Median der Altersgruppe von 10 und 11-jährigen Kindern befindet sich hierbei noch unter 45 kg [97]. Das 90. Perzentil der relevanten Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren liegt dagegen auch bei 11,5 Jahren noch unter 60 kg. Dies steht im Einklang mit der Patientenpopulation der Zulassungsstudie AD-1652. So waren in der Zulassungsstudie AD-1652 nur wenige Kinder mit einem Gewicht von mindestens 60 kg eingeschlossen (n = 10). Dementsprechend konnte auch in der Verlängerungsstudie AD-1434 nur bei einer geringen Anzahl an Kindern von 6 bis 11 Jahren eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab Q2W beobachtet werden (n = 9).

Nutzenbewertung von Kindern mit einem Gewicht von mindestens 60 kg

Die Dupilumab-Behandlung bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht ≥ 60 kg wurde in der Jugendlichenstudie AD-1526 untersucht und im Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab bei atopischer Dermatitis bei Jugendlichen bewertet [10]. Hier wurde ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund der vergleichbaren Pharmakokinetik und des altersunabhängigen Wirkmechanismus von Dupilumab sind vergleichbare Ergebnisse wie bei Jugendlichen zu erwarten. Für die Anwendung von Dupilumab bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mindestens 60 kg wird daher auf das Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab bei atopischer Dermatitis bei Jugendlichen verwiesen und auf eine Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet. Das vorliegende Dossier stellt daher aus der Zulassungsstudie AD-1652

ausschließlich die zulassungskonforme Standarddosierung von 300 mg Dupilumab Q4W für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg dar.

Fazit

Die Aussagekraft der Zulassungsstudie AD-1652 besteht unabhängig von der Dosierung unberührt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie AD-1652 sind somit in der Nutzenbewertung zur Stützung des Evidenztransfers zu berücksichtigen:

- Sowohl die zulassungskonforme Initialdosis als auch die Initialdosis in der Zulassungsstudie AD-1652 führen zu einem schnellen Erreichen des Steady State und vergleichbaren Wirksamkeitsergebnissen
- Die Standarddosierung für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg (300 mg Dupilumab Q4W) ist in der Nutzenbewertung als konservative Darstellung der zulassungskonformen Anwendung einzuschätzen
- Das Dosierungsschema für Kinder über 60 kg hat in der Praxis wenig Relevanz; es wird auf das Nutzenbewertungsverfahren bei Jugendlichen verwiesen

Für das vorliegende Dossier werden daher aus der Zulassungsstudie AD-1652 nur die Daten von Kindern mit einem Gewicht von mindestens 15 und weniger als 60 kg unter der Standarddosierung von 300 mg Dupilumab Q4W herangezogen. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das zulassungskonforme Dosierungsschema ist gegeben.

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)** **MW (SD)**	**Geschlecht n (%)** **w / m**	**Abstammung n (%)** **kaukasisch / andere[a]**	**Geografische Region n (%)**
AD-1652					
Dupilumab + BKGRD ± Rescue	120	8,5 (1,73)	57 (47,5) / 63 (52,5)	87 (72,5) / 33 (27,5)	77 (64,2) / 43 (35,8)[b]
Placebo + BKGRD ± Rescue	59	8,3 (1,76)	26 (44,1) / 33 (55,9)	40 (67,8) / 19 (32,3)	37 (62,7) / 22 (37,3)[b]
CHRONOS					
Dupilumab + 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)[c]
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)[c]

Studie Gruppe	N	Dauer der AD (Jahre) MW (SD) / Median	EASI Score MW (SD) / Median	Worst Itch Score / Peak Pruritus NRS MW (SD) / Median	BSA (%) MW (SD) / Median	SCORAD MW (SD) / Median	IGA Score n (%) IGA 3 / IGA 4
AD-1652							
Dupilumab + BKGRD ± Rescue	120	7,3 (2,43) / 7,0	37,3 (12,54) / 35,3	7,8 (1,59) / 8,0	54,7 (21,63) / 50,5	75,7 (11,80) / 74,9	1 (0,8) / 119 (99,2)
Placebo + BKGRD ± Rescue	59	7,2 (2,21) / 7,0	40,1 (13,20) / 38,6	7,6 (1,62) / 7,6	60,9 (22,96) / 59,0	75,0 (10,63) / 73,4	0 / 59 (100,0)
CHRONOS							
Dupilumab + 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
b: Nordamerika, Europa
c: Nord- und Süd-Amerika / Asien-Pazifik / Osteuropa / Westeuropa

AD: atopische Dermatitis; BKGRD: Begleittherapie (Background); m: Männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: Weiblich

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set])

Studie	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Erkrankungen des atopischen Formenkreises		
AD-1652	N = 118	N = 59
Atopische Dermatitis	118 (100,0)	59 (100,0)
Andere Allergien	67 (56,8)	36 (61,0)
Allergische Rhinitis	72 (61,0)	31 (52,5)
Asthma	53 (44,9)	22 (37,3)
Nahrungsmittelallergie	73 (61,9)	42 (71,2)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	14 (11,9)	10 (16,9)
Nesselsucht	14 (11,9)	4 (6,8)
Chronische Rhinosinusitis	4 (3,4)	1 (1,7)
Eosinophile Ösophagitis	1 (0,8)	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)
Nasenpolypen	2 (1,8)	7 (2,2)
Eosinophile Ösophagitis	1 (0,9)	0

BKGRD: Begleittherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set])

Studie	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Vortherapien		
AD-1652	N = 118	N = 59
Topische Vortherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)[a]	70 (59,3)	34 (57,6)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)[a]	96 (81,4)	48 (81,4)
Stark wirksame TCS (Klasse III)[a]	79 (66,9)	37 (62,7)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)[a]	10 (8,5)	3 (5,1)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[b]	57 (48,3)	24 (40,7)
Systemische Vortherapie		
Glukokortikosteroide[c]	24 (20,3)	9 (15,3)
Calcineurininhibitoren[d, e]	16 (13,6)	7 (11,9)
Andere Immunsuppressiva[d, f]	8 (6,3)	6 (10,2)
Selektive Immunsuppressiva[d, g]	2 (1,7)	0
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	2 (3.4)	2 (1,7)
Phototherapie	2 (1.7)	0
Balneotherapie	2 (1,7)	0
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	2 (0,6)
Medizinische Prozeduren		

Studie	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
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: Begleittherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; TNF: Tumornekrosefaktor; UV: Ultraviolett

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie während der gesamten Behandlungsdauer, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set])

Studie	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie[a]		
AD-1652	N = 118	N = 59
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	118 (100,0)	59 (100,0)
Antihistaminika für systemische Anwendung	85 (72,0)	44 (74,6)
Therapien für obstruktive Atemwegserkrankungen	53 (44,9)	26 (44,1)
Emollentien und Hautschutzmittel[b]	67 (56,8)	29 (49,2)
Topische Begleittherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	64 (54,2)	32 (54,2)
Schwach wirksame TCS (Klasse I) in Kombination mit Antibiotika	0	1 (1,7)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	87 (73,7)	47 (79,7)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	51 (43,2)	27 (45,8)
Stark wirksame TCS (Klasse III) in Kombination mit Antibiotika	0	2 (3,4)

Studie	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	1 (0,8)	0
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören[c]	3 (2,5)	0
Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung	9 (7,6)	6 (10,2)
Analgetika	17 (14,4)	11 (18,6)
Antiinflammatorische and antirheumatische Mittel	16 (13,6)	7 (11,9)
Nasalpräparate	22 (18,6)	6 (10,2)
Systemische Glukokortikosteroide	1 (0,8)	4 (6,8)
Nicht steroidale Immunsupressiva[d]	0	2 (3,4)
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[b]	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[c]	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[d]	3 (2,7)	28 (8,9)

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
a: 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. B: Zusätzlich zur Basistherapie (enthalten zusätzliche Wirkstoffe wie Weichparaffin, Zink, Carbamid, Salicylsäure) c: Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören, enthalten u. a. Topische Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus) d: Nicht steroidale Immunspressiva enthalten u. a. Ciclosporin BKGRD: Begleittherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer, AD-1652, CHRONOS, [Safety Analysis Set])

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Rescue-Therapien[1]		
AD-1652	N = 120	N = 59
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	3 (2,5)	8 (13,6)
Topische Rescue-Therapie		
Stark wirksame TCS (Klasse III)	2 (1,7)	4 (6,8)
Stark wirksame TCS (Klasse III) in Kombination mit Antibiotika	0	2 (3,4)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	1 (0,8)	0
Systemische Rescue-Therapie		
Glukokortikosteroide	0	3 (5,1)
Calcineurininhibitoren	0	2 (3,4)
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)
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)

Studie	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)**	**Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)**
Calcineurininhibitoren	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

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

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

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

4.3.1.2.1.1 Beschreibung der Studien

AD-1652

Die Studie AD-1652 ist eine randomisierte, doppelt-verblindete placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis.

Studienpopulation

In die Studie wurden Patienten von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Grundsätzlich erfolgte die Selektion und Randomisierung der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. 120 Patienten waren im bewertungsrelevanten Dupilumab-Behandlungsschema und 59 Patienten in der bewertungsrelevanten Kontrollgruppe. Das durchschnittliche Alter der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulationen lag

zwischen 8 und 9 Jahren. Die Patienten waren etwas häufiger männlich (52,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 55,9 % in der Kontrollgruppe) und vorwiegend kaukasischer Abstammung (72,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 67,8 % in der Kontrollgruppe). Die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere in Bezug auf Ausmaß und Intensität der Krankheit, Schwere der Symptome und die Dauer der atopischen Dermatitis war zwischen der Behandlungsgruppen ausgewogen.

Studiendauer

Die Studie bestand aus einer bis zu 9-wöchigen Screening-Phase, einer 2-wöchigen TCS Standardisierungsphase, einer 16-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Follow-up-Phase. Nach Abschluss der 16-wöchigen Behandlungsphase, konnten geeignete Patienten anstelle der Follow-up-Phase an einer offenen Verlängerungsstudie (AD-1434) teilnehmen.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle vier Wochen (Q4W) eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab subkutan. Als Anfangsdosis wurden einmalig 400 mg bzw. 600 mg Dupilumab subkutan verabreicht. Die Patienten wurden von Woche 0 bis Woche 16 mit Dupilumab behandelt. Beginnend zu Tag -14 vor der Randomisierung mussten in allen Behandlungsarmen ein standardisiertes TCS-Regime verwendet werden (siehe Tabelle 4-15). Zusätzlich wurden spätestens ab Tag -7 vor der Randomisierung in allen Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien angewendet. 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 vier Wochen (entsprechend der Interventionsgruppe) eine Injektion ohne Wirkstoff subkutan. Beginnend zu Tag -14 vor der Randomisierung mussten in allen Behandlungsarmen ein standardisiertes TCS-Regime verwendet werden (siehe Tabelle 4-15). Zusätzlich wurden spätestens ab Tag -7 vor der Randomisierung in allen Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien angewendet. Der jeweilige Prüfarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen der Begleit- und Rescue-Therapie vornehmen. Jegliche Anpassungen wurden dokumentiert.

Patientenrelevante 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, PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a, PROMIS Parent-Proxy Depression 6a und Schlaflosigkeit (VAS des SCORAD) 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 atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Grundsätzlich erfolgte die Selektion und Randomisierung der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. 106 Patienten waren im zulassungskonformen, bewertungsrelevanten Dupilumab-Arm (Q2W) und 315 Patienten im zulassungskonformen, 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 etwas häufiger männlich (58,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 61,3 % in der Kontrollgruppe) und vorwiegend kaukasischer Abstammung (69,8 % in der Dupilumab-Gruppe und 66,0 % in der Kontrollgruppe). Die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere in Bezug auf Ausmaß und Intensität der Krankheit, Schwere der Symptome und die Dauer der atopischen Dermatitis 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 Placebo subkutan verabreicht. Beginnend zu Tag -7 vor der Randomisierung mussten in allen Behandlungsarmen zweimal täglich Emollentien als Begleittherapie verwendet werden. Des Weiteren begannen alle Patienten zu Tag 1 (Baseline) eine TCS-Behandlung in standardisierter Form (siehe Tabelle 4-15). 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

Begleittherapie 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.

Patientenrelevante 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 Schlaflosigkeit (VAS des SCORAD) analysiert. Die Lebensqualität wurde mithilfe des DLQI abgebildet. Die Sicherheit wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Vergleichbarkeit der Studien AD-1652 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 Kindern ist es unter anderem erforderlich, dass die Studien AD-1652 und CHRONOS hinsichtlich des Studiendesigns vergleichbar sind.

Wie auch im EPAR beschrieben, sind die wesentlichen Elemente des Studiendesigns von AD-1652 und CHRONOS vergleichbar [4]. Die beiden Studien unterscheiden sich aufgrund der zu untersuchenden Studienpopulation nur hinsichtlich einzelner Einschlusskriterien, wie dem Alter und der Krankheitsschwere. Weitere Studiencharakteristika, wie die zugelassene Begleit- und Rescue-Therapie, sowie die Operationalisierungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind vergleichbar. Die eingeschlossenen Patienten in AD-1652 und CHRONOS sind in Bezug auf ihre demographischen Merkmale, wie Geschlecht und Ethnizität vergleichbar (siehe Tabelle 4-16).

Mögliche Effektmodifikationen aufgrund des Alters und der Krankheitsschwere werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 untersucht. Weiterhin wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 auch die Vergleichbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der Studien AD-1652 und CHRONOS zu Woche 16 untersucht. Zudem unterstützt die bereits in Modul 3 beschriebene altersunabhängige Pathophysiologie der atopischen Dermatitis sowie der altersunabhängige Wirkmechanismus von Dupilumab die Übertragbarkeit der Erwachsenendaten auf Kinder.

4.3.1.2.1.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Zuge des Beratungsgesprächs am 27. Februar 2020 hat der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bei Kindern benannt [3]. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden:

- Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis III
- Tacrolimus (topisch)

Für Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis mit unzureichend kontrollierter Erkrankung trotz täglicher Anwendung der Begleittherapien (TCS der Klasse I-II und Emollentien) war in der Studie AD-1652 eine Rescue-Therapie mit stark wirksamen topischen Glukokortikosteroiden (Klasse III) ohne Absetzen der Studienmedikation möglich.

Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung bestanden größere Unsicherheiten hinsichtlich des kanzerogenen Potentials von TCI. So hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA für TCI (Pimecrolimus und Tacrolimus) auch Black-Box-Warnings bezüglich des kanzerogenen Potentials ausgesprochen [7, 98-100]. Zudem ist bei der Behandlung von Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis zu beachten, dass die im Anwendungsgebiet zugelassenen mittelstark bis stark wirksamen TCS eine etwas bessere Wirksamkeit und ein besseres Sicherheitsprofil gegenüber dem ebenfalls zugelassenen TCI (Tacrolimus, 0,03 %) aufweisen [101]. Das mittelstark wirksame TCS Methylprednisolonaceponat 0,1 % zeigte bspw. signifikante Vorteile in der Reduktion des EASI, der Juckreizsymptomatik und Schlafstörungen gegenüber Tacrolimus (0,03 %) [102]. Demgegenüber traten nur unter Tacrolimus (0,03 %) unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (insbesondere Brennen und Juckreiz). Daher wurden TCI in der Studie AD-1652 nur in der Screening-Phase angewendet. 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 4-18 und Tabelle 4-20) wurden in der Studie leitliniengerecht angewendet und entsprechen dem Versorgungsalltag der Patientenpopulation.

Das Studienprotokoll der AD-1652 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 ab Studienbeginn möglich auch außerhalb der planmäßigen Visiten das jeweilige Studienzentrum aufzusuchen, sodass eine notwendige Therapieeskalation jederzeit in der Behandlungsphase 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. Auch reguläre Begleitmedikation mit TCS konnte in Abhängigkeit der Läsionsverbesserung reduziert und abgesetzt werden. Im Falle eines Wiederauftretens von Hautläsionen wurde die Therapie mit TCS reinitiiert.

Zusammengefasst entsprechen die in der Kontrollgruppe der Studie AD-1652 durchgeführten Behandlungen einem patientenindividuell umgesetzten Therapieregime gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung.

Die Umsetzung der zVT in der Studie CHRONOS wurde bereits durch den G-BA bewertet [5].

Vergleichbarkeit der zVT in den Studien AD-1652 und CHRONOS

In den Beratungsgesprächen für Kinder und Erwachsene mit atopischer Dermatitis hat der G-BA jeweils ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, als zVT bestimmt [3, 20].

Unterschiede in einzelnen zu berücksichtigenden Therapien basieren auf altersspezifischen Therapieempfehlungen und Zulassungsstatus einzelner Arzneimittel. Die Kontrollgruppen der beiden Studien AD-1652 und CHRONOS erhielten neben Injektionen mit Placebo eine Begleittherapie mit einem standardisierten TCS-Therapieregime und Emollentien. Mit Hilfe des standardisierten TCS-Therapieregimes, konnten bei Änderungen der Symptomatik die Behandlung patientenindividuell angepasst werden. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie mit OCS oder systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva war in beiden Studien mit einem Absetzen der Studienmedikation verbunden. Aufgrund der längeren Studiendauer von insgesamt 52 Wochen, konnte die Studienmedikation in der Studie CHRONOS jedoch nach Beenden der systemischen Rescue-Behandlung erneut initiiert werden. Die für die Nutzenbewertung relevante Auswertungsstrategie berücksichtigt alle tatsächlich beobachteten Werte für jeden Patienten, unabhängig von der Durchführung einer Rescue-Therapie oder dem Abbruch der Studienmedikation (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.1).

Zusammenfassend ist die Umsetzung des patientenindividuell optimierten Therapieregimes bei Kindern und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis in den Studien AD-1652 und CHRONOS vergleichbar.

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das dargestellte Patientenkollektiv in der Studie AD-1652 entspricht der für Deutschland gültigen Zulassung von Dupilumab. Dupilumab wird in dem für die Bewertung jeweils herangezogenen Behandlungsarm gemäß den Fachinformationen verabreicht.

Die Studie AD-1652 wurde in Zentren in Kanada, den USA und der Europäischen Union durchgeführt. In Deutschland wurden 6 Patienten im zulassungskonformen Behandlungsschema untersucht (4 in der Dupilumab-Gruppe und 2 Patienten in der Kontrollgruppe). Doch auch die Studienergebnisse der weiteren Studienzentren sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Insgesamt war die Mehrzahl der Patienten kaukasisch (72,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 67,8 % 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 [7]. Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von AD-1652 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Die Übertragbarkeit der CHRONOS-Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext wurde bereits in der Nutzenbewertung der Erwachsenen mit atopischer Dermatitis 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 4-21: 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			
AD-1652	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-1652

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren Region und Gewicht zu Baseline. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt. Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten-nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei bzw. vier Wochen eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht. Die Verblindung konnte im Fall

eines medizinischen Notfalls vom Prüfarzt aufgehoben werden. Im Laufe der Studie wurden unverblindete Packlisten an 19 nordamerikanische Studienzentren verschickt und somit 26 Patienten der Studie AD-1652 potenziell entblindet. Wie in Anhang 4-F beschrieben, ist über die gesamte Studiendauer hinweg dennoch von keiner Entblindung der Patienten und an der Studie beteiligten Personen auszugehen. Unterstützend wurde ein potenzieller Einfluss auf die Wirksamkeitsergebnisse der Studie AD-1652 mit einer Sensitivitätsanalyse (modifiziertes vollständiges Analyse-Set [mFAS]) geprüft (siehe 4.2.5.4). 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-1652 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 und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch IVRS bzw. IWRS sichergestellt. Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Primäranalysen verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamentennummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung. Über die gesamte Studiendauer hinweg ist von keiner Entblindung der Patienten und an der Studie beteiligten Personen auszugehen (siehe auch Anhang 4-F). 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 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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität: EASI**	**Morbidität: Juckreiz**	**Morbidität: SCORAD**	**Morbidität: POEM**	**Morbidität: Schlafstörungen**
AD-1652	ja	ja	ja	ja	Ja	ja
CHRONOS	ja	ja	ja	ja	Ja	ja

Studie	**Morbidität: EQ-5D VAS**	**Morbidität: PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a**	**Morbidität: PROMIS Parent-Proxy Depression 6a**	**Gesundheits-bezogene Lebens-qualität: (C)DLQI**	**Sicherheit: unerwünschte Ereignisse**
AD-1652	nein	ja	ja	ja	Ja
CHRONOS	ja	nein	nein	ja	Ja

(C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
AD-1652	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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AD-1652	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-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Bei beiden Studien wurde der Endpunkt Mortalität 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-1652 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 Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1652					
16 Wochen	118	0 (0,0)	59	0 (0,0)	1,00 [-; -], - 1,00 [-; -], - 0,00 [-; -], -
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	0 (0,0)	1,00 [-; -], - 1,00 [-; -], - 0,00 [-; -], -
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	0 (0,0)	1,00 [-; -], - 1,00 [-; -], - 0,00 [-; -], -

-: nicht berechnet
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

CHRONOS

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme trat ein Todesfall auf. In der Behandlungsgruppe 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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des EASI

Studie	Operationalisierung
AD-1652	Der EASI ist ein Index zur Ermittlung der Krankheitsschwere, mit dem flächenhaftes Ausmaß (0 %; < 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-1652 • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52 erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 90 (90 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten, welche den EASI 90 (90 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52 erreichen
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 4-27: 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-1652	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-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels Interactive Web Response System (IWRS) oder Interactive Voice Response System (IVRS). Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei/vier Wochen (AD-1652) 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 Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR[b] [95 %-KI], p-Wert RR[b] [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	120	86 (71,7)	59	19 (32,2)	5,57 [2,80; 11,07], < 0,0001 2,19 [1,48; 3,22], < 0,0001 39,46 [25,07; 53,86], < 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
52 Wochen	106	73 (68,9)	315	143 (45,4)	2,69 [1,68; 4,32], < 0,0001 1,50 [1,26; 1,79], < 0,0001 23,47 [13,08; 33,86], < 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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 71,7 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den EASI 75, in der Kontrollgruppe 32,2%. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 74,5 % der mit Dupilumab behandelten 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 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 68,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 45,5 % der Patienten im Kontrollarm den EASI 75. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-6). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

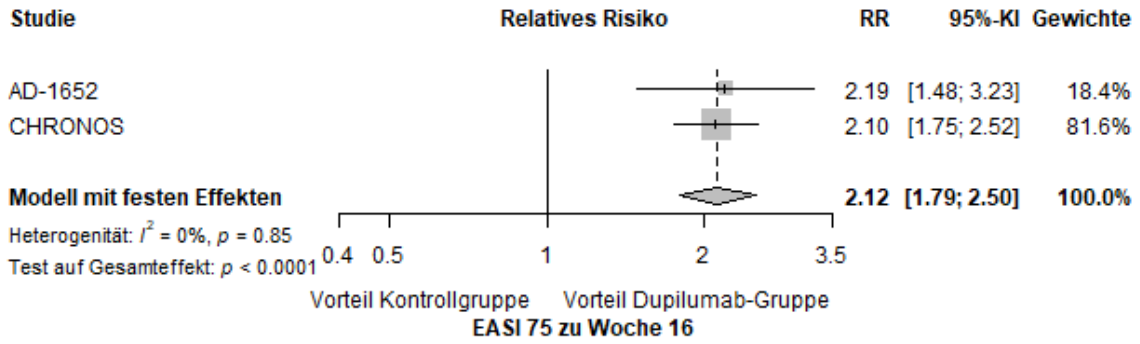


Abbildung 4-6: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Dies bekräftigt auch die offene Verlängerungsstudie AD-1434 [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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 Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR[b] [95 %-KI], p-Wert RR[b] [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	120	52 (43,3)	59	4 (6,8)	11,49 [3,84; 34,34], < 0,0001 6,34 [2,42; 16,66], 0,0002 36,55 [25,61; 47,50], < 0,0001
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
52 Wochen	106	57 (53,8)	315	83 (26,3)	3,35 [2,10; 5,32], < 0,0001 2,01 [1,56; 2,58], < 0,0001 27,42 [16,76; 38,09], < 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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe von Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 43,3 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den EASI 90, in der Kontrollgruppe 6,8 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 42,5 % der mit Dupilumab behandelten 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 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 53,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 26,3 % der Patienten im Kontrollarm den EASI 90. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-7). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

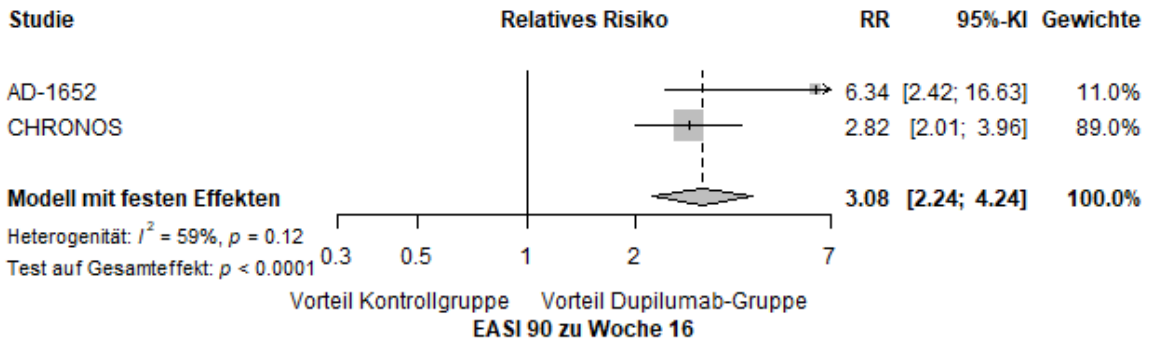


Abbildung 4-7: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt EASI 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Dies bekräftigt auch die offene Verlängerungsstudie AD-1434 [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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 – Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Juckreizes – Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS

Studie	Operationalisierung
AD-1652	Die Worst Itch Scale besteht aus zwei 11-Punkte-NRS von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmstmöglicher Juckreiz). Eine NRS dokumentiert die maximale Stärke des Juckreizes über den Tag, während mit der zweiten NRS die maximale Stärke des Juckreizes über die letzte Nacht bewertet wird (entsprechend einer Bewertung des Juckreizes über die letzten 24 Stunden). Nur der jeweils höhere Wert geht in die Bewertung des täglichen Worst Itch Scores ein. Die Bewertung des Juckreizes wird einmal täglich, möglichst zur gleichen Zeit berichtet. • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreizsymptomatik auf der Worst Itch Scale ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (tägliche Beurteilung der Juckreizsymptomatik durch den Patienten und Bildung des Mittelwertes aller berichteten täglichen Werte innerhalb einer Woche) • Änderung der Worst Itch Scale nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn
CHRONOS	Die Peak Pruritus NRS ist eine 11-Punkte-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 Juckreizsymptomatik 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 Juckreizsymptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 52 (wöchentliche Beurteilung durch den Patienten) • Änderung der Peak Pruritus NRS nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung der Peak Pruritus NRS nach Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
NRS: Numerische Rating-Skala	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz – Worst Itch Scale / 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-1652	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention To Treat; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei/vier Wochen (AD-1652) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des Juckreizes erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 sind hoch (AD-1652: 94,2 % in der Dupilumab-Gruppe und 96,6 % in der Kontrollgruppe; CHRONOS: 93,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 93,0 % in der Kontrollgruppe). Zu Woche 52 liegt innerhalb der CHRONOS Studie eine hohe bis moderate Rücklaufquote von 74,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 66,0 % in der Kontrollgruppe vor (siehe Anhang 4-G). Die Behandlungsgruppen zeigen hierbei nur geringe Gruppenunterschiede (< 15 %) auf. Aufgrund der umfänglichen 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 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 Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-32: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Worst Itch Scale [AD-1652] / Peak Pruritus NRS [CHRONOS] ≥ 4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR[b] [95 %-KI], p-Wert RR[b] [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	118	65 (55,1)	59	6 (10,2)	11,70 [4,59; 29,84], < 0,0001 5,51 [2,54; 11,92], < 0,0001 44,92 [33,08; 56,75], < 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
52 Wochen	102	66 (64,7)	299	99 (33,1)	3,74 [2,32; 6,02], < 0,0001 1,94 [1,57; 2,40], < 0,0001 31,60 [20,90; 42,29], < 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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 55,1 % der mit Dupilumab behandelten Kinder eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes, in der Kontrollgruppe 10,2 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 63,7 % der mit Dupilumab behandelten 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 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 64,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 33,1 % der Patienten im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die Worst Itch Scale und Peak Pruritus NRS sind validierte Messinstrumente, die für die jeweilige Altersgruppe den patientenrelevanten Endpunkt Juckreiz bestimmen. Aufgrund ihrer vergleichbaren Erhebungsmethode (siehe 4.2.5.2.3) ist die Durchführung von Heterogenitätstests ein adäquates Mittel zum Vergleich der Wirksamkeitsergebnisse. Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) zu Woche 16 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-8). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) verglichen mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) weisen hierbei einen stärkeren, aber dennoch gleichgerichteten und somit vergleichbaren Effekt auf.

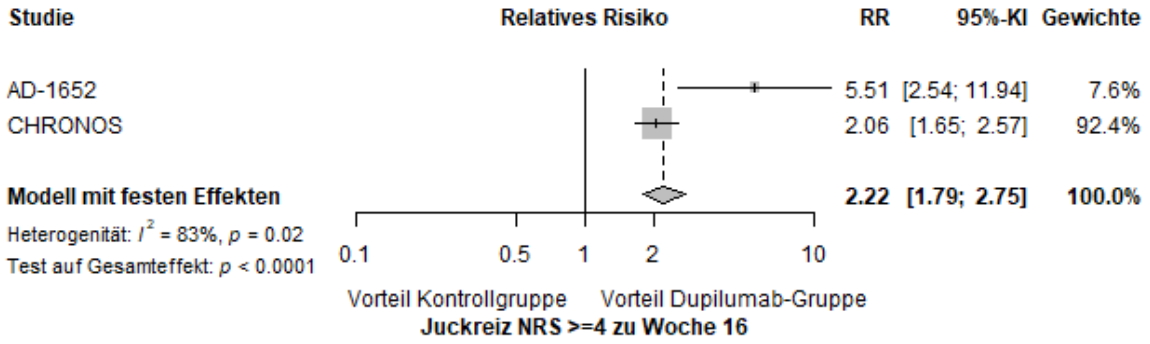


Abbildung 4-8: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die gleichartige Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt

ausgegangen werden. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.3.2 Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale [AD-1652] / Peak Pruritus NRS [CHRONOS]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
Studie Auswertungs-zeitpunkt	**Baseline**		**Woche**		**Prozentuale Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**Woche**		**Prozentuale 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-1652												
16 Wochen	120	7,81 (1,590)	113	3,639 (2,4890)	-54,6 (2,86)	59	7,56 (1,624)	57	5,972 (2,3877)	-21,3 (3,90)	-33,3 [-42,61; -23,99], < 0,0001	-1,133 [-1,450; -0,816]
CHRONOS												
16 Wochen	106	7,41 (1,658)	99	3,045 (2,0718)	-57,8 (3,86)	315	7,34 (1,841)	293	4,718 (2,2922)	-33,1 (1,99)	-24,7 [-32,94; -16,46], < 0,0001	-0,734 [-0,979; -0,489]
52 Wochen			79	2,781 (1,9829)	-58,6 (4,68)			208	4,641 (2,4132)	-31,6 (2,54)	-27,0 [-36,79; -17,19], < 0,0001	-0,684 [-0,932; -0,435]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine prozentuale Veränderung des Juckreizes von -54,6 %, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -21,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine prozentuale Veränderung des Juckreizes von -57,8 %, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -33,1 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 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 prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) von -58,6 % und von -31,6 % im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

AD-1652

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine prozentuale Veränderung des Juckreizes von -53,7, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -20,4 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-9 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere prozentuale Verbesserung des Juckreizes der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf immer weiter abzeichnet. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 zu beobachten.

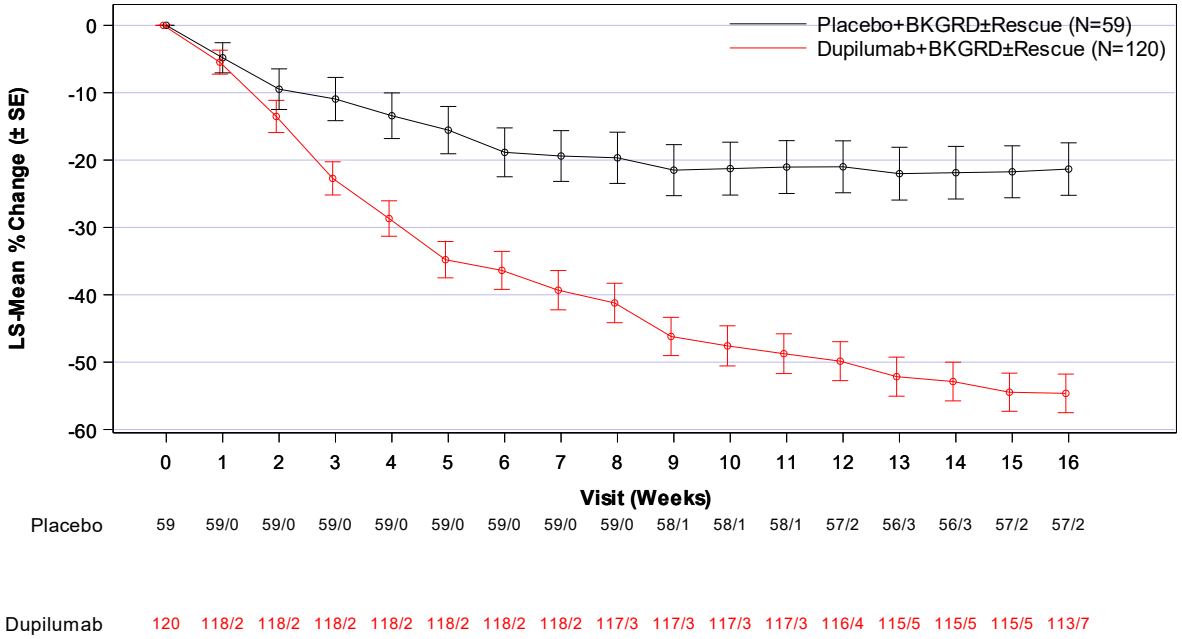


Abbildung 4-9: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Score) der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

CHRONOS

Über den Studienverlauf von 52 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung von -60,6 %, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -33,0 % (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-10 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere prozentuale Verbesserung des Juckreizes der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf schon nach wenigen Wochen abzeichnet und über den Studienverlauf bis Woche 52 erhalten bleibt.

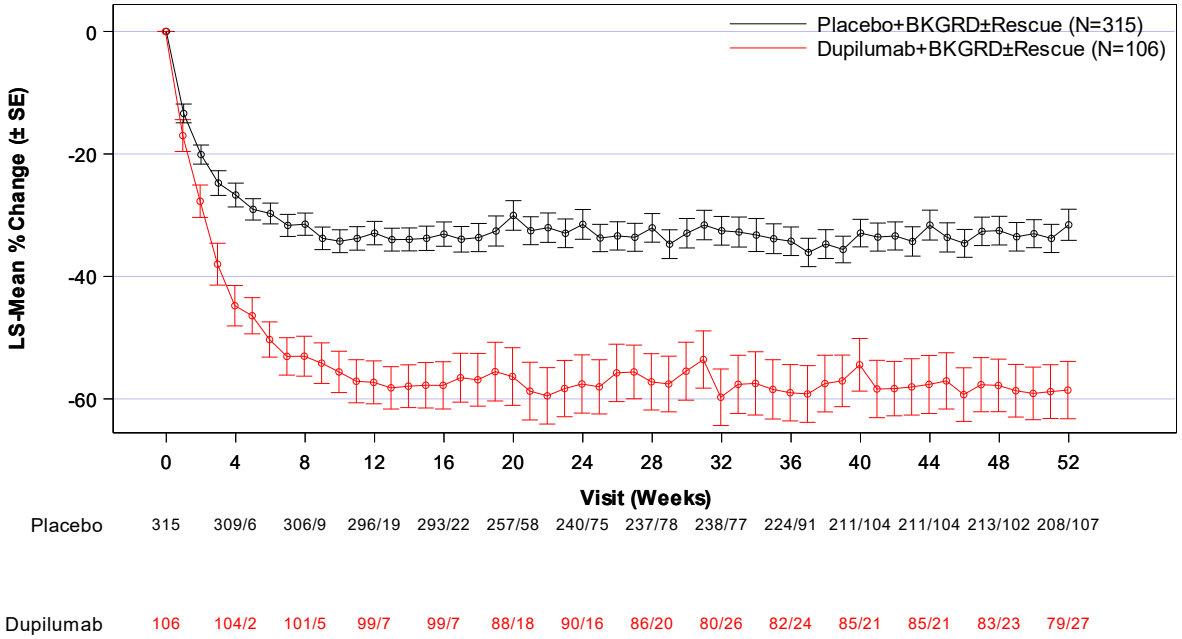


Abbildung 4-10: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die Worst Itch Scale und Peak Pruritus NRS sind validierte Messinstrumente, die für die jeweilige Altersgruppe den patientenrelevanten Endpunkt Juckreiz bestimmen. Aufgrund ihrer vergleichbaren Erhebungsmethode (siehe 4.2.5.2.3) ist die Durchführung von Heterogenitätstests ein adäquates Mittel zum Vergleich der Wirksamkeitsergebnisse. Der Heterogenitätstest für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) zu Woche 16 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-11). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) verglichen mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) weisen hierbei einen stärkeren, aber dennoch gleichgerichteten und somit vergleichbaren Effekt auf.

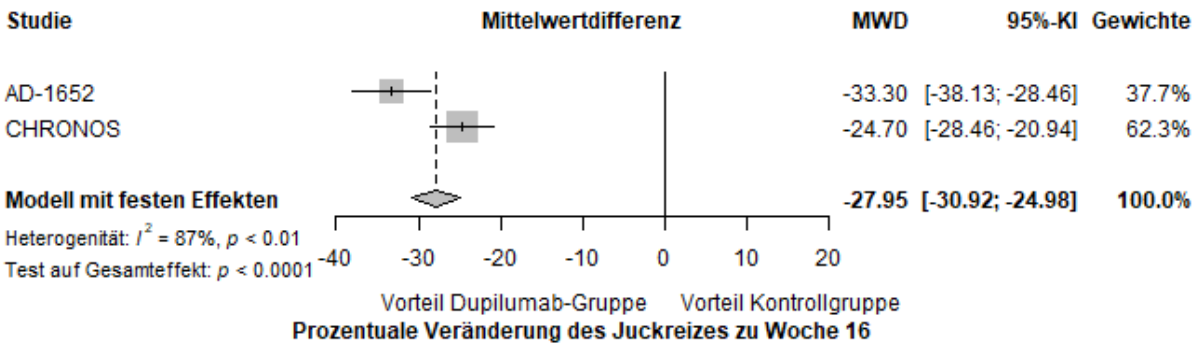


Abbildung 4-11: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.3.3 Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale [AD-1652] / Peak Pruritus NRS [CHRONOS]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Full Analysis Set)

	Dupilumab + 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-1652												
16 Wochen	120	7,81 (1,590)	113	3,64 (2,489)	-4,18 (0,215)	59	7,56 (1,624)	57	5,97 (2,388)	-1,69 (0,300)	-2,49 [-3,204; -1,783] < 0,0001	-1,103 [-1,417; -0,789]
CHRONOS												
16 Wochen	106	7,41 (1,658)	99	3,05 (2,0718)	-4,25 (0,208)	315	7,34 (1,841)	293	4,72 (2,292)	-2,55 (0,122)	-1,7 [-2,167; -1,233] < 0,0001	-0,821 [-1,047; -0,595]
52 Wochen			79	2,78 (1,983)	-4,44 (0,233)			208	4,64 (2,413)	-2,57 (0,144)	-1,88 [-2,400; -1,351] < 0,0001	-0,828 [-1,060; -0,596]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des Juckreizes von -4,18, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -1,69. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung des Juckreizes von -4,25, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,55. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 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 (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) von -4,44 und von -2,57 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

AD-1652

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des Juckreizes von -4,13, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -1,62 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-12 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des Juckreizes der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf immer weiter abzeichnet. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 zu beobachten.

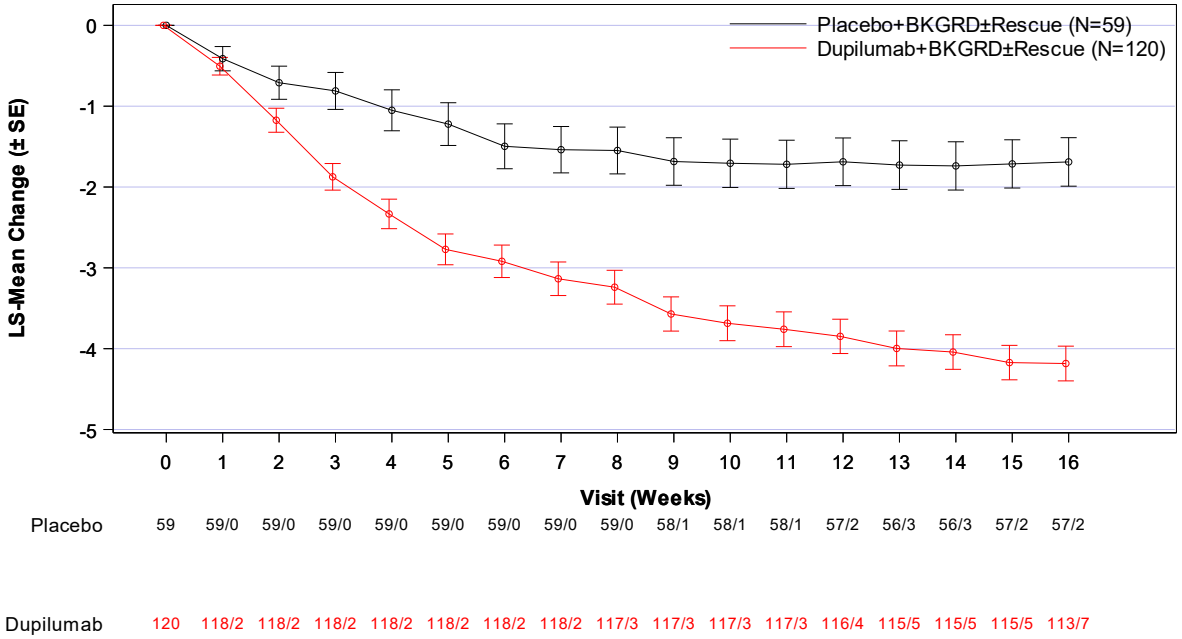


Abbildung 4-12: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Score) der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

CHRONOS

Über den Studienverlauf von 52 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung von -4,50, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,67 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-13 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des Juckreizes der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf schon nach wenigen Wochen abzeichnet und über den Studienverlauf bis Woche 52 erhalten bleibt.

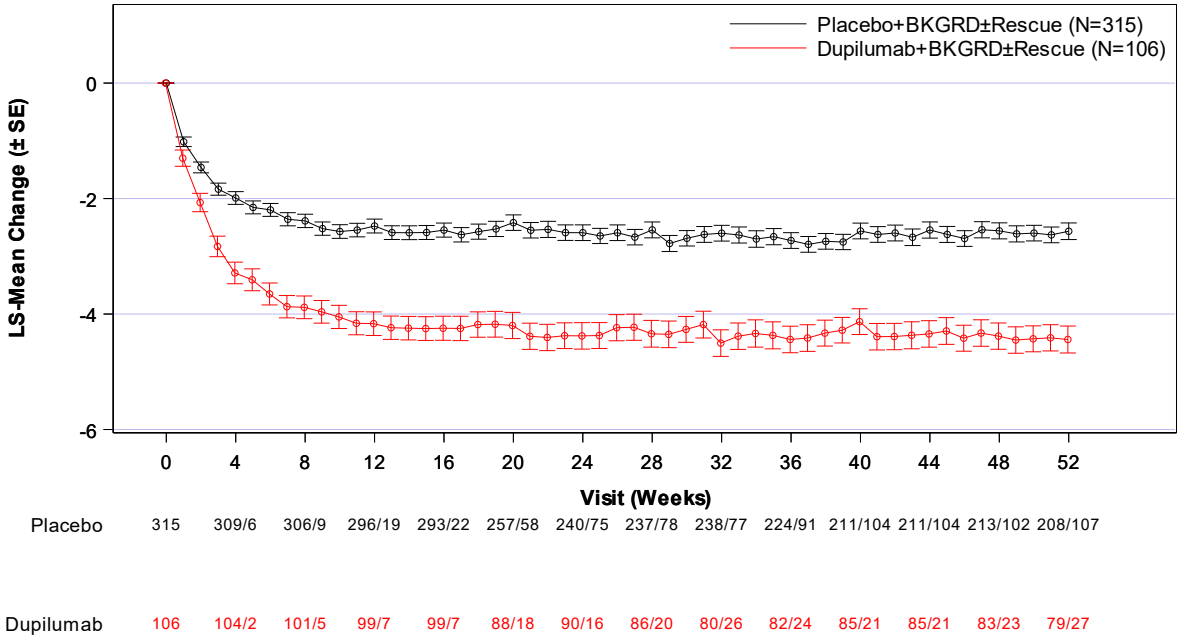


Abbildung 4-13: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS) der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die Worst Itch Scale und Peak Pruritus NRS sind validierte Messinstrumente, die für die jeweilige Altersgruppe den patientenrelevanten Endpunkt Juckreiz bestimmen. Aufgrund ihrer vergleichbaren Erhebungsmethode (siehe 4.2.5.2.3) ist die Durchführung von Heterogenitätstests ein adäquates Mittel zum Vergleich der Wirksamkeitsergebnisse. Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) zu Woche 16 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-14). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) verglichen mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) weisen hierbei einen stärkeren, aber dennoch gleichgerichteten und somit vergleichbaren Effekt auf.

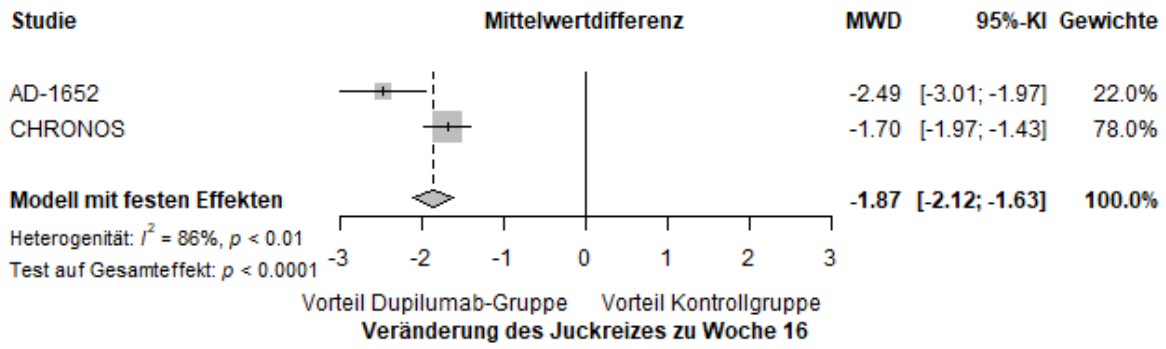


Abbildung 4-14: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS) zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des SCORAD

Studie	Operationalisierung
AD-1652	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 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-1652 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90 % Verbesserung [Reduktion] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 52
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 4-36: 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-1652	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien AD-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei/vier Wochen (AD-1652) 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 75

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR[b] [95 %-KI], p-Wert RR[b] [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	120	29 (24,2)	59	2 (3,4)	9,58 [2,18; 42,06], 0,0028 7,08 [1,76; 28,59], 0,0059 20,78 [11,83; 29,72], 0,0005
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
52 Wochen	105	39 (37,1)	313	50 (16,0)	3,18 [1,91; 5,27], < 0,0001 2,28 [1,60; 3,24], < 0,0001 21,17 [11,07; 31,26], < 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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
BKGRD: Begleittherapie (Background); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 24,2 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den SCORAD 75, in der Kontrollgruppe 3,4 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 27,6 % der mit Dupilumab behandelten 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 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 37,1 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 16,0 % der Patienten im Kontrollarm den SCORAD 75. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-15). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

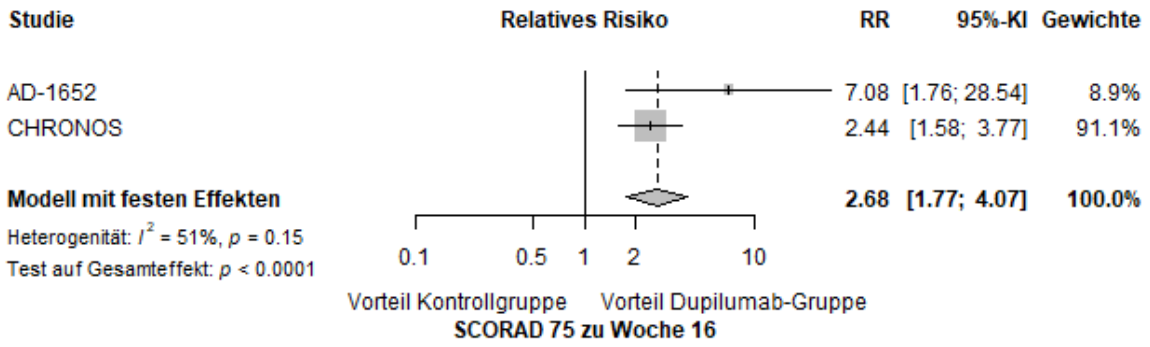


Abbildung 4-15: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 75 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Dies bekräftigt auch die offene Verlängerungsstudie AD-1434 [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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 90

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt SCORAD 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR[b] [95 %-KI], p-Wert RR[b] [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	120	5 (4,2)	59	0 (0,0)	4,60 [0,70; 30,32], 0,1128[d] 5,02 [0,28; 90,00], 0,2231 4,17 [0,59; 7,74], 0,1127
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
52 Wochen	105	12 (11,4)	313	20 (6,4)	1,90 [0,89; 4,06], 0,0969 1,74 [0,88; 3,42], 0,1092 5,04 [-1,62; 11,70], 0,1030

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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
d: Peto Odds Ratio basierend auf Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71) und p-Wert Berechnung anhand Normal-Approximation.
e: Nullzellenkorrektur; der Wert 0,5 (0,125 je Stratifizierungsmerkmal) wurde zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert.
BKGRD: Begleittherapie (Background); SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 4,2 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den SCORAD 90, in der Kontrollgruppe 0 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 10,5 % der mit Dupilumab behandelten 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 52 ist eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 11,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 6,4 % der Patienten im Kontrollarm den SCORAD 90. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt SCORAD 90 zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-16). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

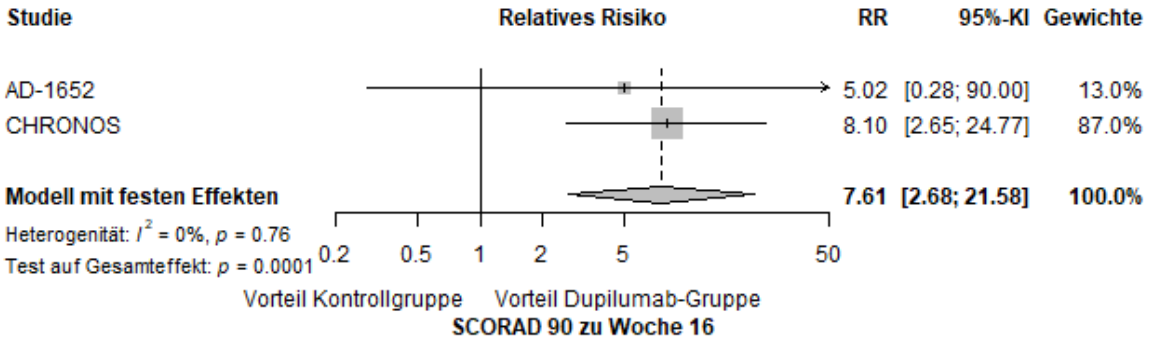


Abbildung 4-16: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt SCORAD 90 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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

Es wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des POEM

Studie	Operationalisierung
AD-1652	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-1652 • 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 52 • Änderung des POEM nach Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn • Änderung des POEM nach Woche 52 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 4-40: 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-1652	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-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei/vier Wochen (AD-1652) 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 52 sind hoch (AD-1652: 96,7 % in der Dupilumab-Gruppe und 98,3 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16; CHRONOS: 93,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 92,7 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16 bzw. 93,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 83,8 % in der Kontrollgruppe zu Woche 52 [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 Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-41: 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-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR[b] [95 %-KI], p-Wert RR[b] [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	118	98 (83,1)	59	22 (37,3)	8,29 [4,05; 16,98], < 0,0001 2,22 [1,58; 3,12], < 0,0001 45,76 [31,69; 59,84], < 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
52 Wochen	105	90 (85,7)	309	166 (53,7)	5,20 [2,88; 9,41], < 0,0001 1,56 [1,37; 1,78], < 0,0001 31,99 [23,29; 40,69], < 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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
BKGRD: Begleittherapie (Background); POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 61 % der mit Dupilumab behandelten Kinder eine klinisch relevante Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte, in der Kontrollgruppe 23,7 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 85,7 % der mit Dupilumab behandelten 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 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 85,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 53,7 % der Patienten im Kontrollarm eine klinisch relevante Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt POEM (Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte) zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-17). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

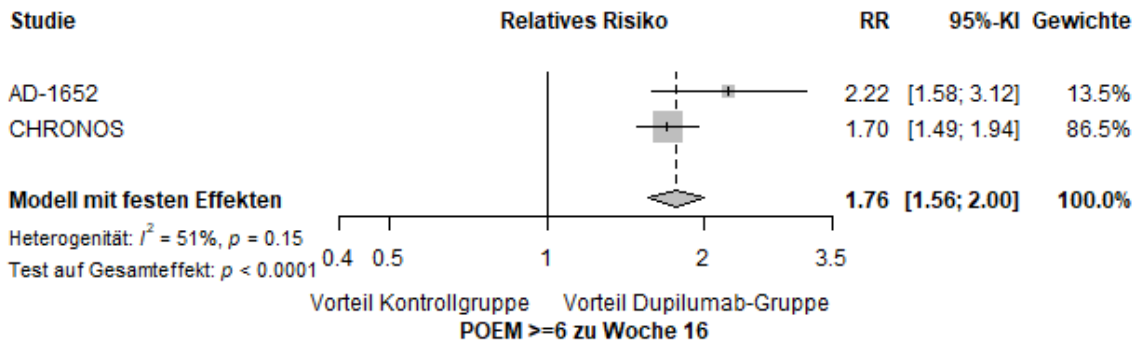


Abbildung 4-17: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt POEM - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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 Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

	Dupilumab + 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-1652												
16 Wochen	120	21,3 (5,55)	116	7,65 (6,586)	-13,9 (0,67)	59	21,6 (4,82)	58	16,50 (8,508)	-5,1 (0,93)	-8,8 [-10,98; -6,55], < 0,0001	-1,246 [-1,560; -0,931]
CHRONOS												
16 Wochen	106	20,3 (5,68)	99	7,16 (6,105)	-12,9 (0,61)	314	20,0 (5,98)	291	13,79 (7,275)	-6,2 (0,36)	-6,7 [-8,09; -5,34], < 0,0001	-1,095 [-1,319; -0,872]
52 Wochen			99	6,17 (5,372)	-13,8 (0,66)			263	13,15 (7,534)	-6,7 (0,40)	-7,0 [-8,51; -5,57], < 0,0001	-1,077 [-1,302; -0,852]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des POEM von -13,9 in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -5,1. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung des POEM von -12,9, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -6,2. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 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 -13,8 und von -6,7 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

AD-1652

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des POEM von -13,64, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -4,85 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-18 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des POEM der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf immer weiter abzeichnet. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bereits zu Woche 12 zu beobachten.

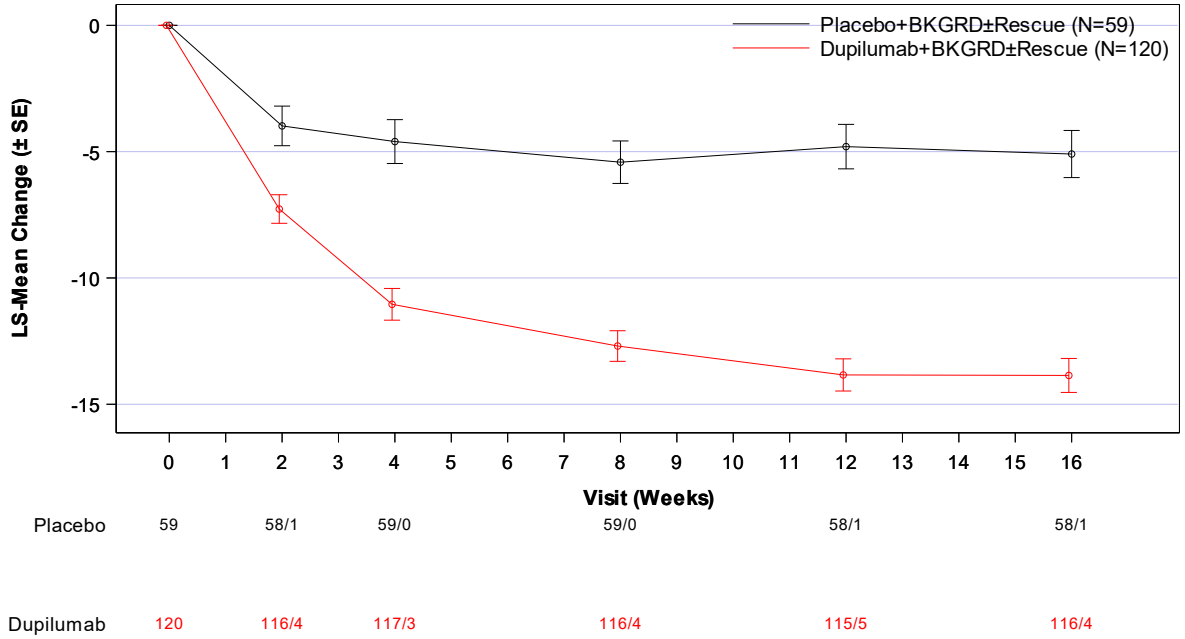


Abbildung 4-18: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

CHRONOS

Über den Studienverlauf von 52 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung des POEM von -13,90, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -6,85 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-19 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des POEM der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf schon nach wenigen Wochen abzeichnet und über den Studienverlauf bis Woche 52 erhalten bleibt.

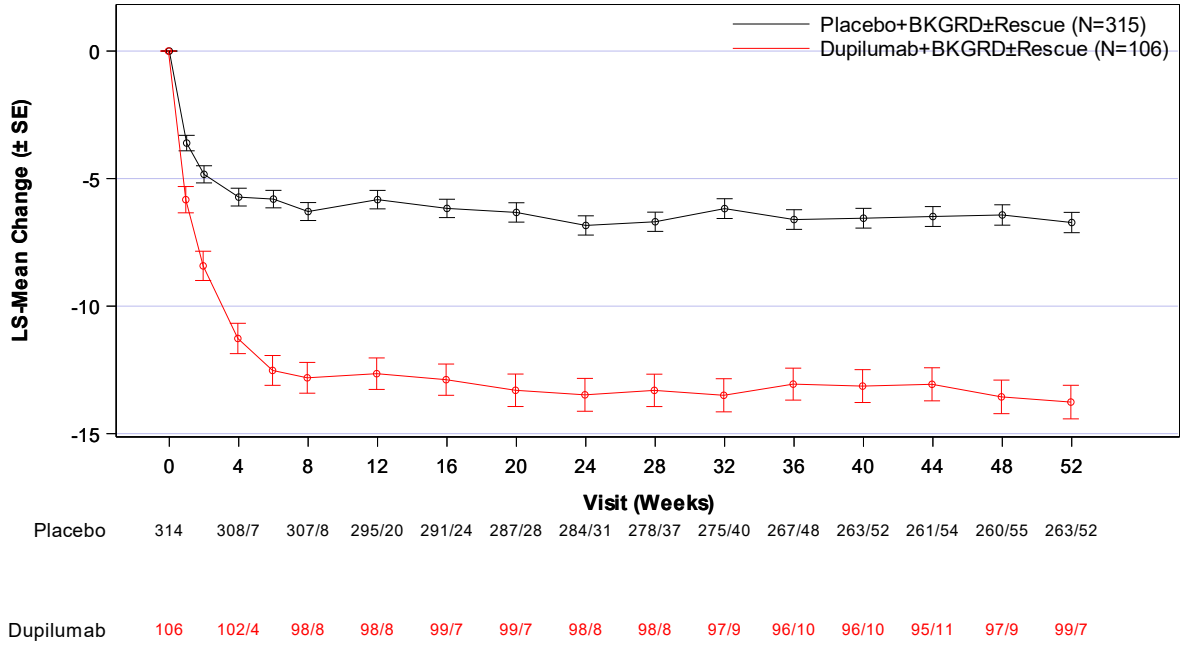


Abbildung 4-19: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-20). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

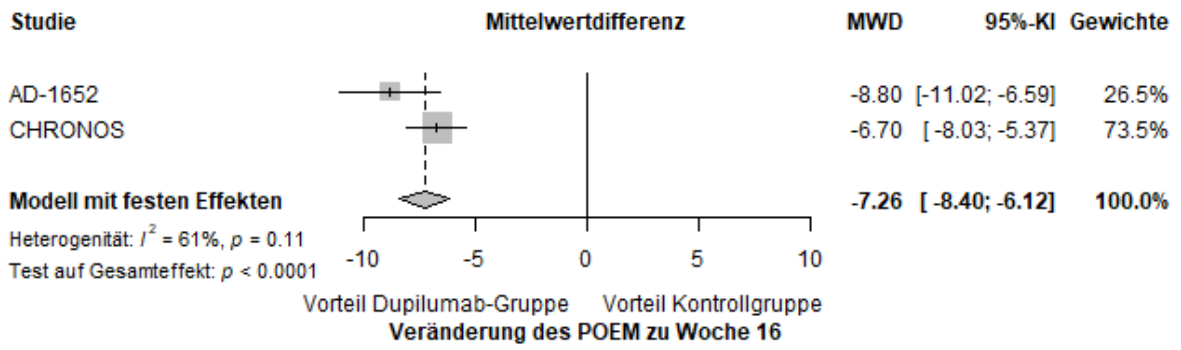


Abbildung 4-20: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des POEM zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 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

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung der Schlafstörungen

Studie	Operationalisierung
AD-1652	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-1652 • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn • Änderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 52 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 4-44: 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-1652	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-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei/vier Wochen (AD-1652) 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 Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

	Dupilumab + 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-1652												
16 Wochen	120	6,8 (2,86)	117	2,28 (2,740)	-4,5 (0,27)	59	6,3 (2,86)	58	4,39 (3,337)	-2,1 (0,37)	-2,3 [-3,18; -1,43], < 0,0001	-0,825 [-1,140; -0,510]
CHRONOS												
16 Wochen	105	5,6 (3,15)	99	1,23 (1,923)	-3,8 (0,21)	313	4,9 (3,26)	290	2,39 (2,739)	-2,5 (0,12)	-1,3 [-1,78; -0,84], < 0,0001	-0,629 [-0,856; -0,403]
52 Wochen			99	1,00 (1,699)	-4,0 (0,19)			263	1,99 (2,390)	-2,9 (0,12)	-1,1 [-1,56; -0,69], < 0,0001	-0,591 [-0,820; -0,362]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von -4,5, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,1. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von -3,8, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,5. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 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 -4,0 und von -2,9 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

AD-1652

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von -4,39, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,09 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-21 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf immer weiter abzeichnet. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 zu beobachten.

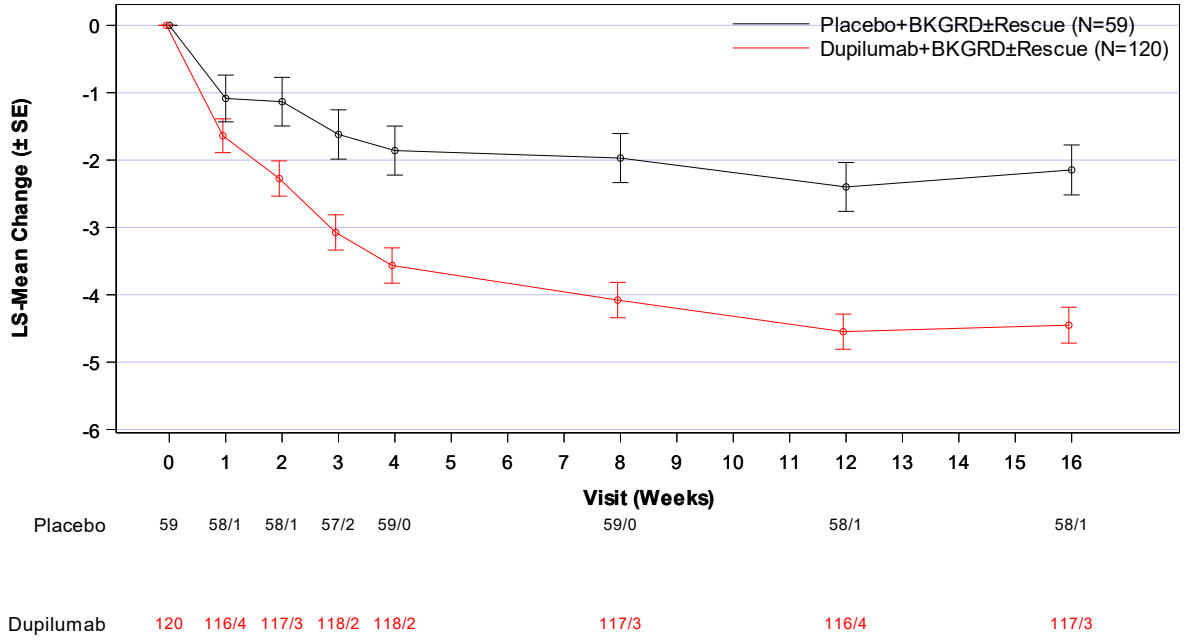


Abbildung 4-21: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

CHRONOS

Über den Studienverlauf von 52 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von -4,06, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,90 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-22 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf schon nach wenigen Wochen abzeichnet und über den Studienverlauf bis Woche 52 erhalten bleibt.

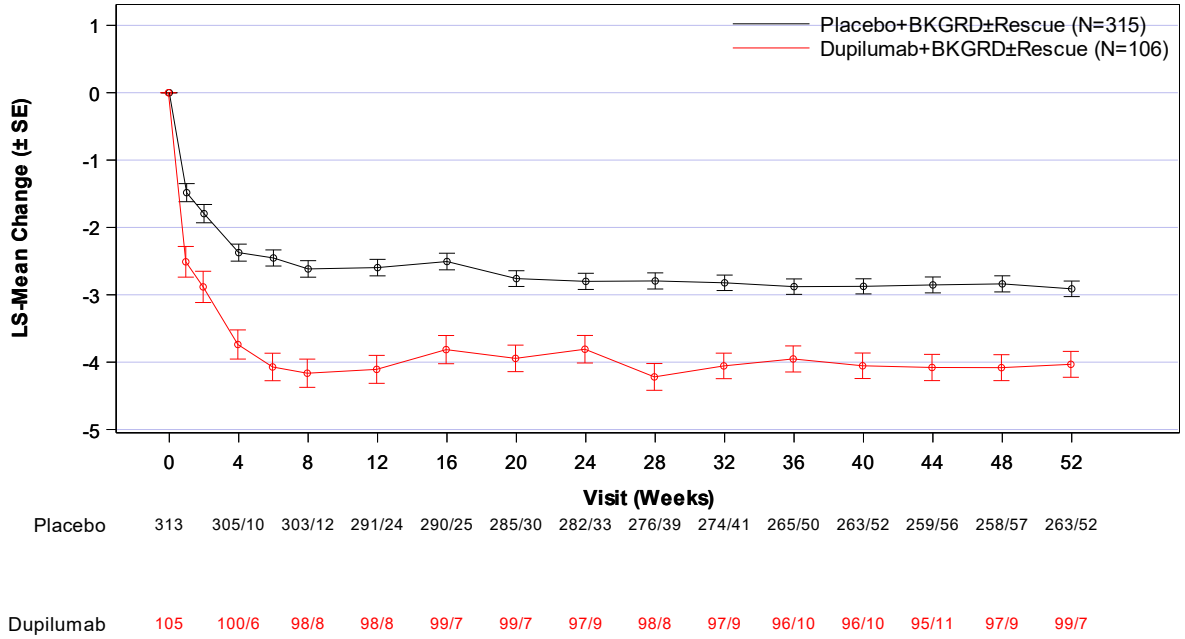


Abbildung 4-22: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-23). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) verglichen mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) weisen hierbei einen stärkeren, aber dennoch gleichgerichteten Effekt auf.

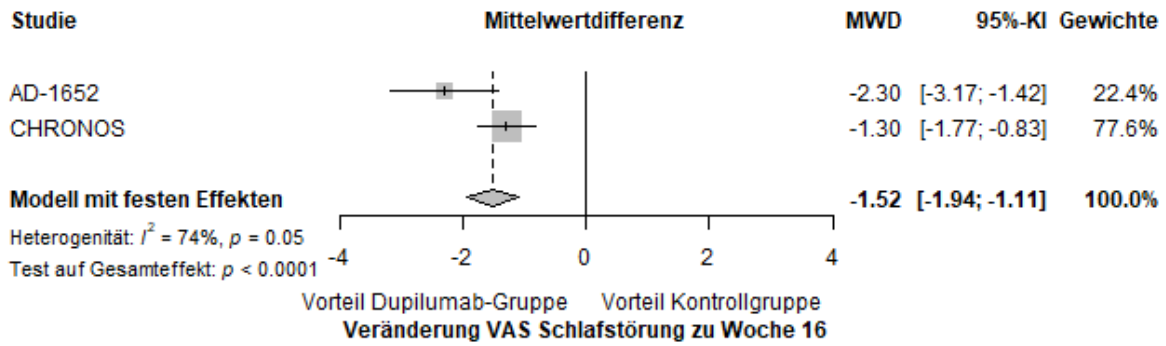


Abbildung 4-23: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die gleichartige Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Dies bekräftigt auch die offene Verlängerungsstudie AD-1434 [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CHRONOS	Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichtetes Messinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands. Auf der VAS bewerten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand). • Änderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CHRONOS ist als niedrig einzustufen.

CHRONOS ist eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe einmal wöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse der EQ-5D VAS erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 52 sind hoch (93,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 83,8 % in der Kontrollgruppe [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 EQ-5D VAS 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 Veränderung der EQ-5D VAS

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Full Analysis Set)

	Dupilumab + 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)**			
CHRONOS												
52 Wochen	105	57,8 (22,52)	98	78,83 (15,867)	21,4 (1,65)	314	56,5 (23,67)	263	72,28 (18,188)	15,2 (0,97)	6,2 [2,46; 9,85], 0,0011	0,379 [0,151; 0,606]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Zu Woche 52 erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung der EQ-5D VAS von 21,4, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von 15,2. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

Über den Studienverlauf von 52 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung der EQ-5D VAS von -21,93, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -15,64 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-24 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung der EQ-5D VAS der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf schon nach wenigen Wochen abzeichnet und über den Studienverlauf bis Woche 52 erhalten bleibt.

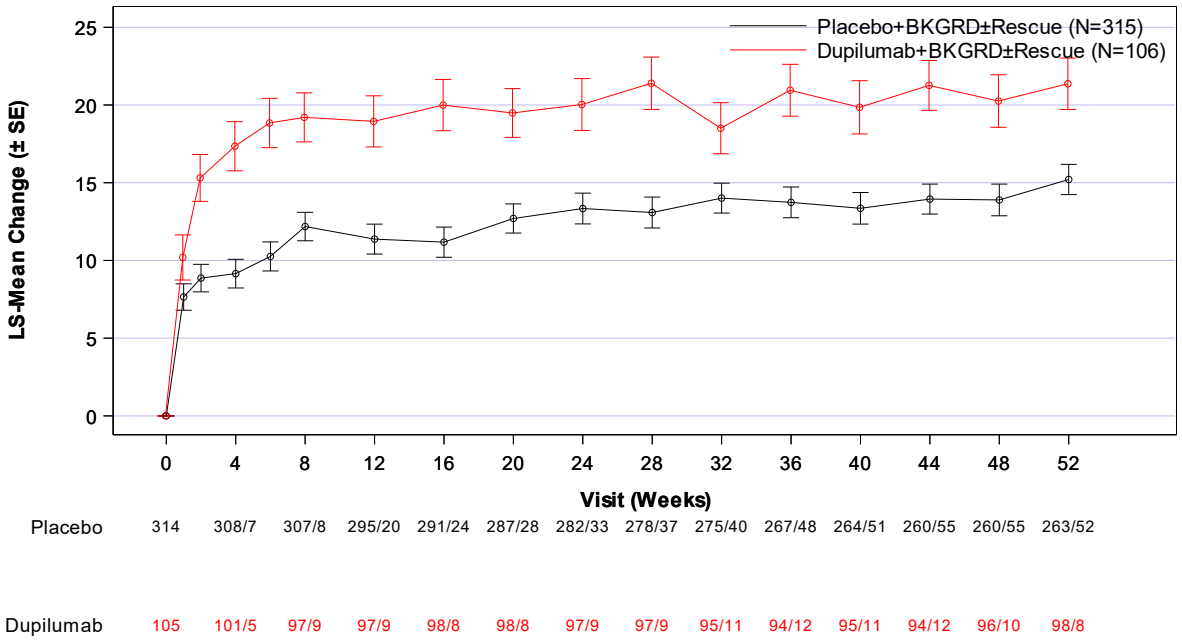


Abbildung 4-24: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR bestätigt [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studie CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

Studie	Operationalisierung
AD-1652	Der PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a Fragebogen umfasst 8 Fragen, die auf einer 5-Punkte-Skala von den Eltern bewertet werden. Zu Angstsymptomen zählen hierbei Angst (Ängstlichkeit, Panik), Kummer (Sorge, Furcht) und Übererregbarkeit (Anspannung, Nervosität, Ruhelosigkeit). Die Summe der einzelnen Fragen werden für die Bewertung in sogenannte T-Scores mittels Standard-Score-Umrechnungstabellen umgewandelt. T-Scores reichen von 34,6 bis 86,4 für PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a. Hohe Werte weisen hierbei auf schlimmere Angstsymptome hin. • Änderung der PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a zu Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn
PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a 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-1652	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie AD-1652 ist als niedrig einzustufen.

AD-1652 ist eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei bzw. vier Wochen eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 sind hoch (97,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 98,3 % in der Kontrollgruppe [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 PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a 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 Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; Full Analysis Set)

	Dupilumab + 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-1652												
16 Wochen	119	60,0 (13,57)	116	45,82 (10,673)	-13,5 (0,90)	59	56,6 (12,58)	57	47,58 (11,739)	-10,2 (1,25)	-3,3 [-6,28; -0,36], 0,0280	-0,356 [-0,675; -0,038]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Gewicht zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a von -13,5, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -10,2. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a von -13,33, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -10,03 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-25 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf ab Woche 4 abzeichnet und bis Woche 16 erhalten bleibt.

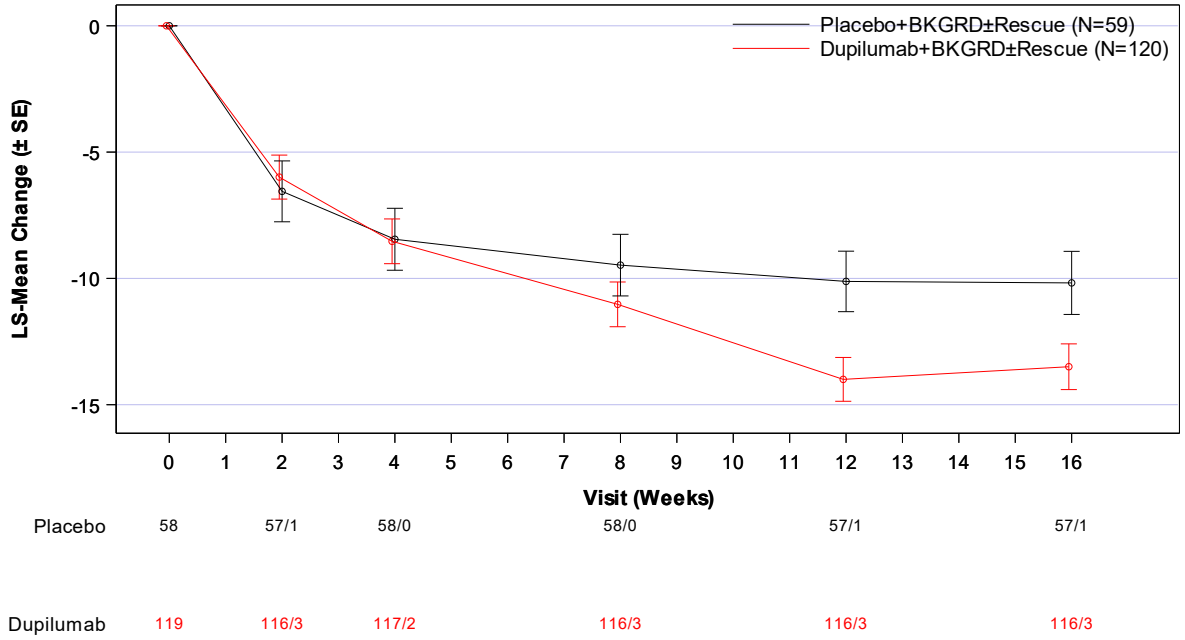


Abbildung 4-25: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

Studie	Operationalisierung
AD-1652	Der PROMIS Parent-Proxy Depression 6a Fragebogen umfasst 6 Fragen, die auf einer 5-Punkte-Skala von den Eltern bewertet werden. Die depressiven Symptome umfassen negative Stimmung (Traurigkeit, Schuldgefühle), Selbstansichten (Selbstkritik, Wertlosigkeit), soziale Wahrnehmung (Einsamkeit, zwischenmenschliche Entfremdung), sowie verminderter positiver Affekt und Engagement (Verlust von Interessen, Sinn und Bestimmung). Die Summe der einzelnen Fragen werden für die Bewertung in sogenannte T-Scores mittels Standard-Score-Umrechnungstabellen umgewandelt. T-Scores reichen von 36,2 bis 84,7. Hohe Werte weisen hierbei auf schlimmere depressive Symptome hin. • Änderung der PROMIS Parent-Proxy Depression 6a zu Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn
PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS Parent-Proxy Depression 6a 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-1652	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie AD-1652 ist als niedrig einzustufen.

AD-1652 ist eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei bzw. vier Wochen eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 sind hoch (97,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 98,3 % in der Kontrollgruppe [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 PROMIS Parent-Proxy Depression 6a als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.9.1 Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; Full Analysis Set)

	Dupilumab + 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-1652												
16 Wochen	119	58,1 (12,82)	116	44,29 (9,385)	-12,9 (0,82)	58	54,2 (13,25)	57	47,89 (11,017)	-7,7 (1,13)	-5,2 [-7,88; -2,52], < 0,0001	-0,619 [-0,938; -0,300]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Gewicht zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a von -12,9, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -7,7. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a von -12,81, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -7,60 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-26 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf ab Woche 4 abzeichnet und bis Woche 16 erhalten bleibt.

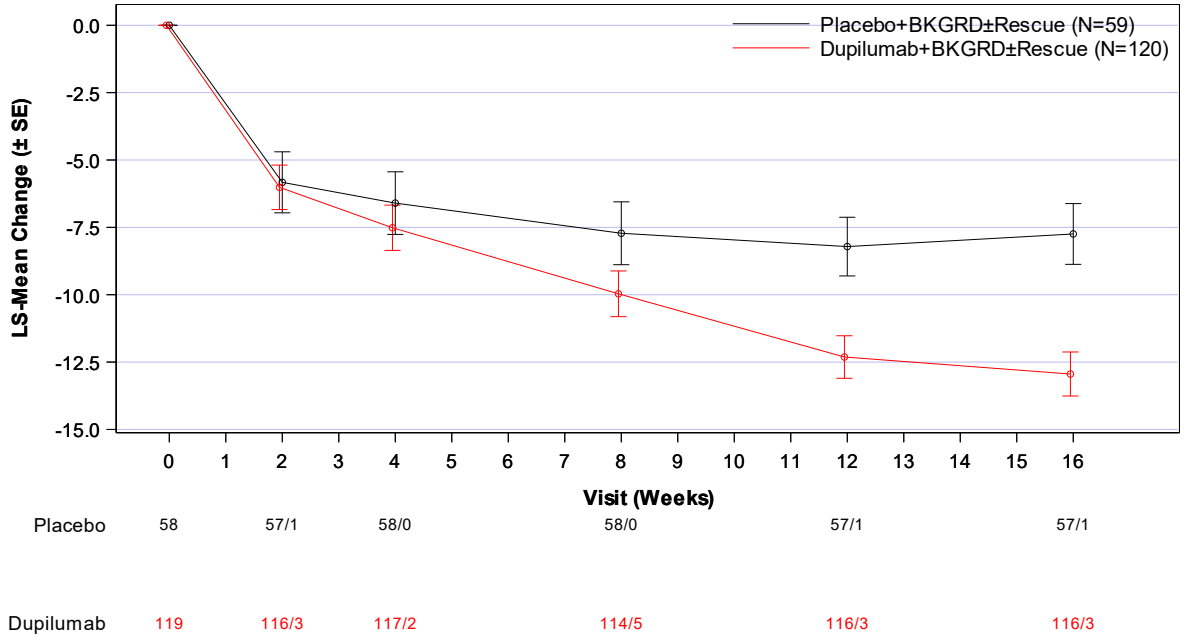


Abbildung 4-26: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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

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

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: (C)DLQI

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des (C)DLQI

Studie	Operationalisierung
AD-1652	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, tägliche Aktivitäten / Schlaf, Freizeit, Arbeit/Schule/Ferien, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. 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 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 • Änderung des CDLQI zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn
CHRONOS	Analog zur Studie AD-1652 • Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 52 • 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 4-56: 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-1652	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-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei/vier Wochen (AD-1652) 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 52 sind hoch (AD-1652: 96,7 % in der Dupilumab-Gruppe und 96,6 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16; CHRONOS: 93,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 92,4 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16 bzw. 93,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 83,8 % in der Kontrollgruppe zu Woche 52 [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.

4.3.1.3.1.10.1 Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI von 0 oder 1

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1652					
16 Wochen	120	36 (30,0)	59	2 (3,4)	12,34 [2,85; 53,45], 0,0008 8,80 [2,20; 35,28], 0,0021 26,61 [17,20; 36,02], < 0,0001
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
52 Wochen	106	45 (42,5)	315	53 (16,8)	3,69 [2,27; 6,01], < 0,0001 2,55 [1,84; 3,55], < 0,0001 25,63 [15,35; 35,90], < 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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
BKGRD: Begleittherapie (Background); (C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 30 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den CDLQI 0 oder 1, in der Kontrollgruppe 3,4 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 39,6 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten den DLQI 0 oder 1, in der Kontrollgruppe 11,7 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 42,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 16,8 % der Patienten im Kontrollarm den DLQI 0 oder 1. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

CDLQI und DLQI sind für die jeweilige Altersgruppe validierte Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund ihrer vergleichbaren Erhebungsmethode (siehe 4.2.5.2.3) ist die Durchführung von Heterogenitätstests ein adäquates Mittel zum Vergleich der Wirksamkeitsergebnisse. Der Heterogenitätstest für den Endpunkt (C)DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-27). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

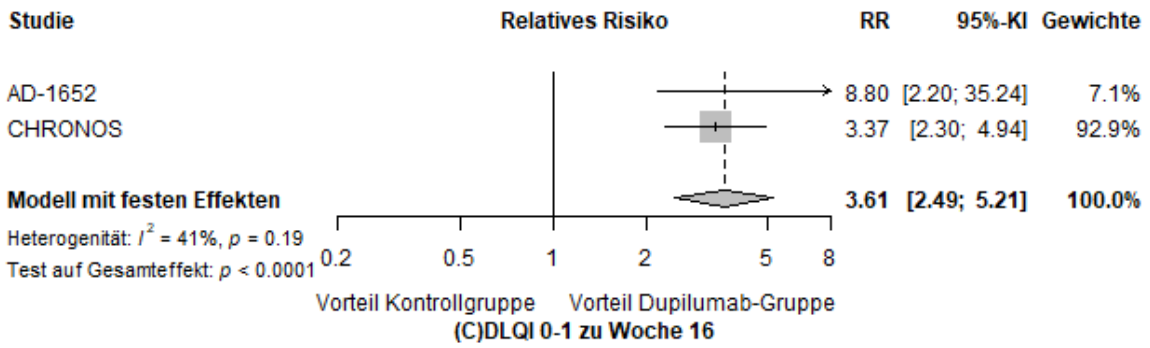


Abbildung 4-27: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt (C)DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Dies bekräftigt auch die offene Verlängerungsstudie AD-1434 [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.10.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des (C)DLQI um ≥ 6 Punkte

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des (C)DLQI um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)[a]	N	n (%)[a]	OR[b] [95 %-KI], p-Wert RR[b] [95 %-KI], p-Wert RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	109	89 (81,7)	54	27 (50,0)	4,62 [2,22; 9,60], < 0,0001 1,63 [1,23, 2,16], 0,0006 31,65 [16,46; 46,84], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	97	74 (76,3)	282	172 (61,0)	2,11 [1,23; 3,59], 0,0063 1,26 [1,10; 1,45], 0,0010 15,30 [5,10; 25,50], 0,0066
52 Wochen	97	79 (81,4)	282	180 (63,8)	2,51 [1,42; 4,45], 0,0016 1,27 [1,12; 1,44], 0,0002 17,61 [8,06; 27,17], 0,0013

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 Last Observation Carried Forward ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie AD-1652 wurde ohne Einschränkung analysiert.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; (C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen 81,7 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den CDLQI um ≥ 6 Punkte, in der Kontrollgruppe 50,0 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 76,3 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten den DLQI um ≥ 6 Punkte, in der Kontrollgruppe 61,0 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52

ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier erreichen 81,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 63,8 % der Patienten im Kontrollarm den DLQI um ≥ 6 Punkte. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

CDLQI und DLQI sind für die jeweilige Altersgruppe validierte Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund ihrer vergleichbaren Erhebungsmethode (siehe 4.2.5.2.3) ist die Durchführung von Heterogenitätstests ein adäquates Mittel zum Vergleich der Wirksamkeitsergebnisse. Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des (C)DLQI um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-28). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

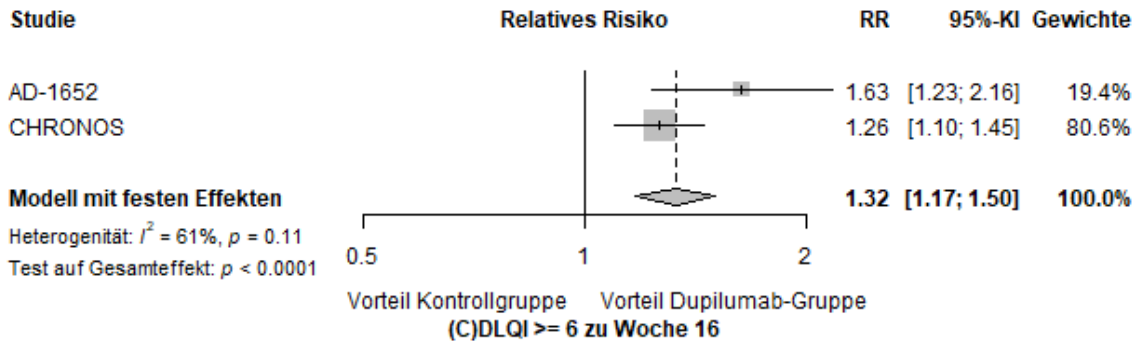


Abbildung 4-28: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des (C)DLQI um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Dies bekräftigt auch die offene Verlängerungsstudie AD-1434 [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.10.3 Veränderung des (C)DLQI

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Full Analysis Set)

	Dupilumab + 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-1652												
16 Wochen	120	16,4 (7,81)	116	4,83 (5,068)	-11,1 (0,50)	59	14,8 (6,92)	57	9,83 (7,172)	-5,6 (0,70)	-5,5 [-7,20; -3,89], < 0,0001	-1,056 [-1,372; -0,741]
CHRONOS												
16 Wochen	106	14,5 (7,31)	99	4,30 (5,000)	-10,2 (0,49)	315	14,7 (7,37)	291	7,89 (6,294)	-6,7 (0,29)	-3,5 [-4,62; -2,43], < 0,0001	-0,723 [-0,947; -0,498]
52 Wochen			99	3,35 (3,744)	-11,0 (0,46)			264	6,99 (5,632)	-7,5 (0,28)	-3,6 [-4,61; -2,55], < 0,0001	-0,792 [-1,020; -0,564]

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei AD-1652: Region und Gewicht zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; (C)DLQI: (Children´s) Dermatology Life Quality Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

AD-1652

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung von -11,1, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -5,6 im CDLQI. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS (siehe 4.2.5.4) bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G).

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung von -10,2, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -6,7 im DLQI. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 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 DLQI von -11,0 und von -7,5 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 16 und Woche 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

AD-1652

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung von -10,93 im CDLQI, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -5,40 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in

Abbildung 4-29 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des CDLQI der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf immer weiter abzeichnet. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 zu beobachten.

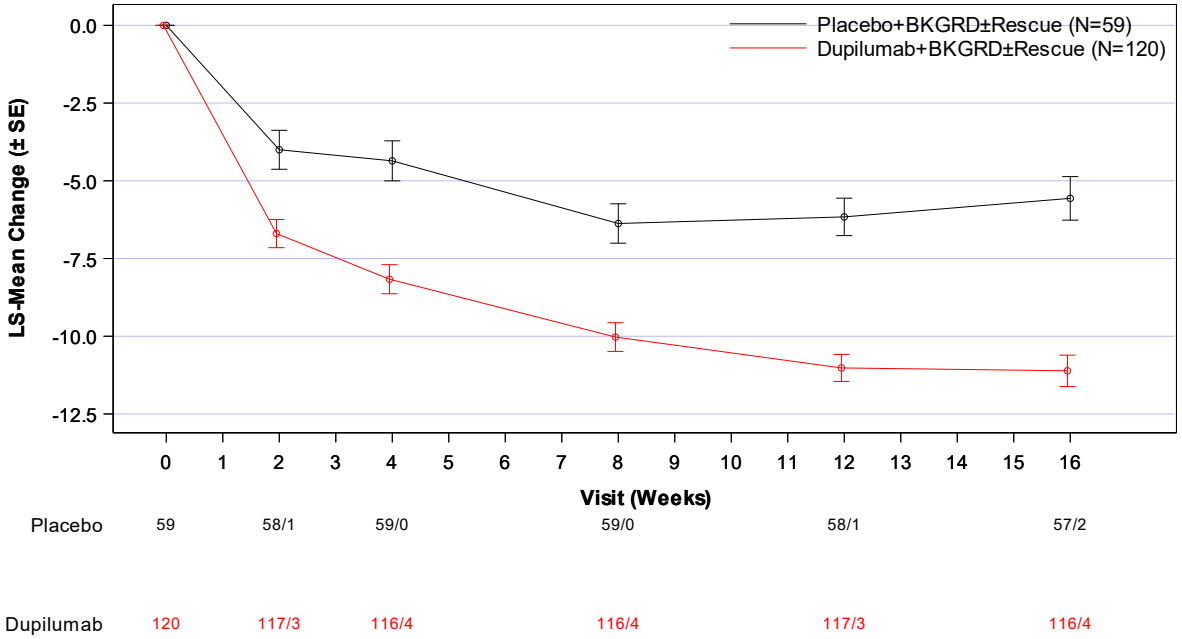


Abbildung 4-29: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des CDLQI der Studie AD-1652 über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

CHRONOS

Über den Studienverlauf von 52 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung des DLQI von -11,12, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -7,54 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der MMRM Analyse). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied (das Konfidenzintervall zum Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] aus) zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-30 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des DLQI der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf schon nach wenigen Wochen abzeichnet und über den Studienverlauf bis Woche 52 erhalten bleibt.

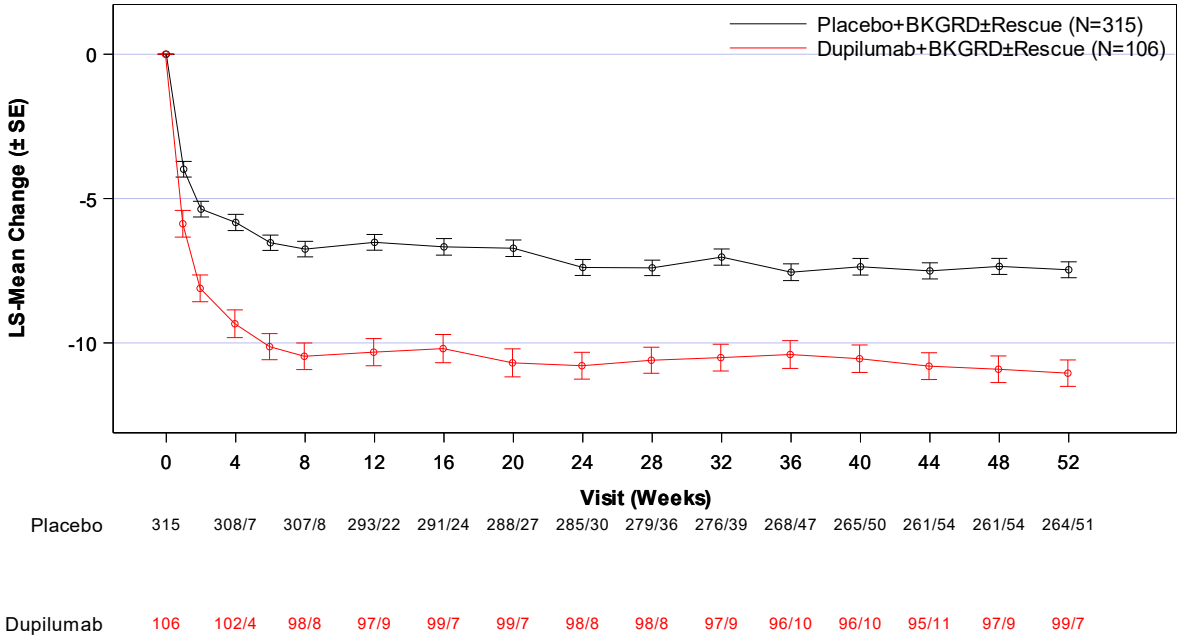


Abbildung 4-30: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des DLQI der Studie CHRONOS über 52 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

CDLQI und DLQI sind für die jeweilige Altersgruppe validierte Messinstrumente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aufgrund ihrer vergleichbaren Erhebungsmethode (siehe 4.2.5.2.3) ist die Durchführung von Heterogenitätstests ein adäquates Mittel zum Vergleich der Wirksamkeitsergebnisse. Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-31). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) verglichen mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) weisen hierbei einen stärkeren, aber dennoch gleichgerichteten Effekt auf.

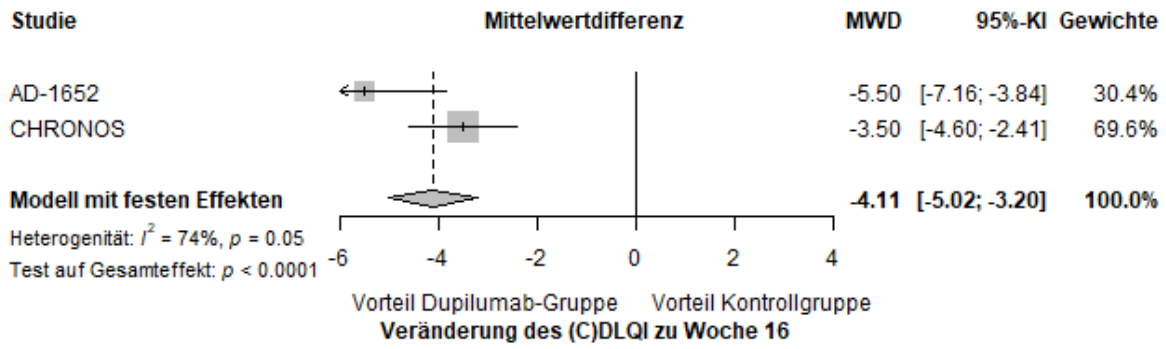


Abbildung 4-31: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Mittelwertdifferenz [MWD] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für den Endpunkt Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [4]. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis kann daher analog zu den Erwachsenen von einem langanhaltenden, klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Dies bekräftigt auch die offene Verlängerungsstudie AD-1434 [4]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11 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 4-60: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung

AD-1652	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige 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. Die Erfassung erkrankungsbezogener Ereignisse wird für die Berechnung der Gesamtraten aller UE, schwerer UE und schwerwiegender UE im Rahmen der Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“ berücksichtigt (siehe 4.2.5.4).
	Darstellung im Dossier: Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16.
	• Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
	• Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (mild/moderat und schwer)
	  ○ Mild: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad mild beeinträchtigen den Patienten nicht signifikant in seiner Funktionsweise, sie sind für den Patienten jedoch lästig. Verschreibungspflichtige Medikamente werden nicht zur Linderung der Symptome gebraucht, aber können dem Patienten verschrieben werden.
	  ○ Moderat: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad moderat gehen mit Funktionsbeeinträchtigungen einher, sind aber nicht gesundheitsgefährdend. Sie werden als unangenehm empfunden oder bringen den Patienten in Verlegenheit. Symptombehandlung kann erfolgen.
	  ○ Schwer: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer verursachen eine signifikante Funktionsbeeinträchtigung oder Funktionsunfähigkeit und sind eine deutliche Gefahr für die Gesundheit des Patienten. Symptombehandlung kann erfolgen oder der Patient wird hospitalisiert.
	• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	  ○ Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien:
	  ▪ Führt zum Tode
	  ▪ Ist lebensbedrohlich
	  ▪ Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
	  ▪ Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit
	  ▪ Führt zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler
	  ▪ Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet
	• Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen
	• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend):
	  ○ Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen
	  ○ Bösartige Tumore

	○ Helmintische Infektionen ○ Suizidales Verhalten ○ Konjunktivitis, Blepharitis oder Keratitis (schwer oder schwerwiegend) • Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT berichtet. • Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT berichtet. • Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, werden deskriptiv nach MedDRA SOC und PT berichtet.
CHRONOS	Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16 und 52 analog zur Studie AD-1652. Abweichend von den in der AD-1526 dargestellten UESI, werden die im Studienprotokoll der CHRONOS prädefinierten UESI dargestellt. • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend): ○ Anaphylaktische Reaktion ○ Akute allergische Reaktionen ○ Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden anhalten ○ Mycosis fungoides ○ Kutane T-Zell-Dyskrasie ○ 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
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 4-61: 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-1652	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-1652 und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppenzuteilung erfolgte jeweils verdeckt mittels IWRS oder IVRS. Es ist von keiner Entblindung des Endpunkterhebers auszugehen. Um die Verblindung über die Behandlungsarme hinweg sicherzustellen, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle zwei/vier Wochen (AD-1652) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien AD-1652 und CHRONOS standardisiert erfasst und mittels MedDRA (AD-1652: Version 22.0; CHRONOS: Version 18.0) kodiert und klassifiziert. Erfasst wurde jeweils der Anteil der Patienten, die mindestens ein Ereignis innerhalb der ersten 16 Wochen bzw. innerhalb der ersten 52 Wochen hatten. Die Analysen wurden auf Grundlage der Safety Analysis Set (SAF) Population durchgeführt, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Aus dem Vorgehen ergeben sich 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.

4.3.1.3.1.11.1 Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1652					
16 Wochen	118	77 (65,3)	59	44 (74,6)	0,64 [0,32; 1,29], 0,2121 0,87 [0,72; 1,07], 0,1898 -9,32 [-23,46; 4,82], 0,1950
CHRONOS					
16 Wochen	110	81 (73,6)	315	215 (68,3)	1,30 [0,80; 2,11], 0,2918 1,08 [0,94; 1,24], 0,2704 5,38 [-4,35; 15,12], 0,2777
52 Wochen	110	97 (88,2)	315	268 (85,1)	1,31 [0,68; 2,53], 0,4226 1,04 [0,95; 1,13], 0,3958 3,10 [-4,12; 10,33], 0,3990
Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“[b]					
AD-1652					
16 Wochen	118	76 (64,4)	59	44 (74,6)	0,62 [0,31; 1,24], 0,1759 0,86 [0,71; 1,06], 0,1535 -10,17 [-24,34; 4,00], 0,1585
CHRONOS					
16 Wochen	110	79 (71,8)	315	197 (62,5)	1,53 [0,95; 2,46], 0,0810 1,15 [0,99; 1,33], 0,0621 9,28 [-0,71; 19,27], 0,0686
52 Wochen	110	96 (87,3)	315	255 (81,0)	1,61 [0,86; 3,03], 0,1357 1,08 [0,99; 1,18], 0,0994 6,32 [-1,29; 13,93], 0,1034

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
b: Keine Berücksichtigung des erkrankungsbezogenen Ereignisses „atopische Dermatitis“
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 65,3 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 74,6 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. So besteht auch hier kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 73,6 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe 68,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 52 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 88,2 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 85,1 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. So besteht auch hier weder zu Woche 16 noch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 lässt bei entgegengerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-32). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind daher mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

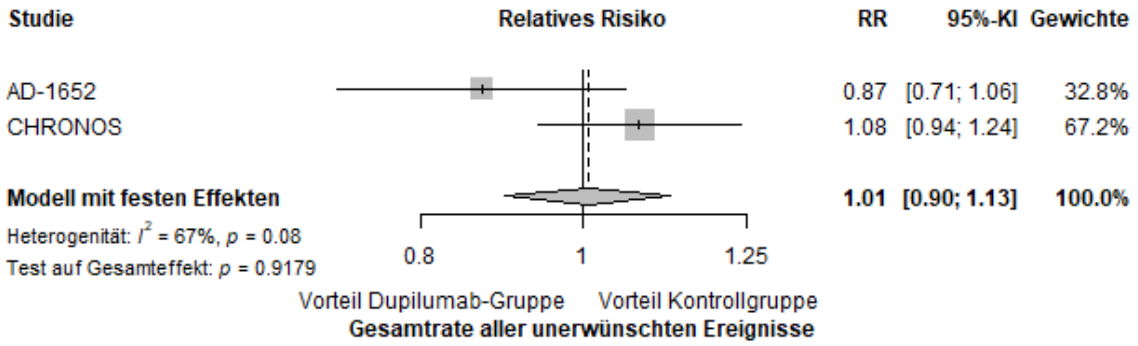


Abbildung 4-32: Heterogenitätstest mittels Cochran’s Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1,

2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.2 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat					
AD-1652					
16 Wochen	118	77 (65,3)	59	42 (71,2)	0,76 [0,38; 1,51], 0,4297 0,92 [0,74; 1,13], 0,4157 -5,93 [-20,43; 8,57], 0,4205
CHRONOS					
16 Wochen	110	77 (70,0)	315	204 (64,8)	1,27 [0,79; 2,03], 0,3188 1,08 [0,93; 1,25], 0,3002 5,24 [-4,85; 15,33], 0,3080
52 Wochen	110	88 (80,0)	315	240 (76,2)	1,25 [0,73; 2,14], 0,4135 1,05 [0,94; 1,17], 0,3936 3,81 [-5,05; 12,67], 0,3984

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
AD-1652					
16 Wochen	118	0	59	2 (3,4)	0,05 [0,00; 0,93], 0,0449[b] 0,10 [0,00; 2,07], 0,0660 -3,39 [NE; NE], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	110	4 (3,6)	315	11 (3,5)	1,04 [0,32; 3,36], 0,9437 1,04 [0,34; 3,21], 0,9437 0,14 [-3,91; 4,20], 0,9443
52 Wochen	110	9 (8,2)	315	28 (8,9)	0,91 [0,42; 2,01], 0,8210 0,92 [0,45; 1,89], 0,8213 -0,71 [-6,73; 5,32], 0,8177
Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“ unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
AD-1652					
16 Wochen	118	0	59	1 (1,7)	0,05 [0,00; 3,18], 0,1573[b] 0,17 [0,01; 4,06], 0,2127 -1,69 [NE; NE], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	110	2 (1,8)	315	8 (2,5)	0,71 [0,15; 3,41], 0,6690 0,72 [0,15; 3,33], 0,6696 -0,72 [-3,77; 2,33], 0,6422
52 Wochen	110	5 (4,5)	315	22 (7,0)	0,63 [0,23; 1,72], 0,3708 0,65 [0,25; 1,68], 0,3743 -2,44 [-7,26; 2,38], 0,3203

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
b: Peto Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Schweregrad mild/moderat

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 65,3 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse von mildem/moderatem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 71,2 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 70,0 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse von mildem/moderatem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 64,8 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu

Woche 52 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 80,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 76,2 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse von mildem/moderatem Schweregrad auf.

Schweregrad schwer

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 0 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 3,4 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ausschließlich für das Peto Odds Ratio ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

CHRONOS

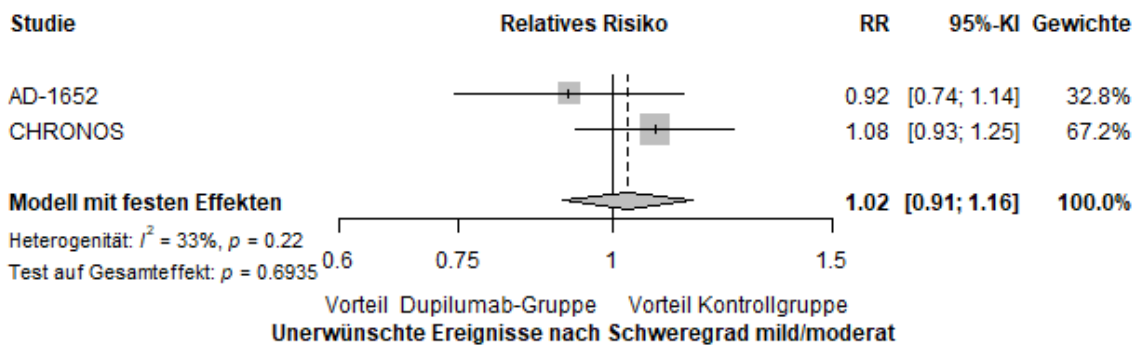
Zu Woche 16 traten bei 3,6 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 3,5 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 52 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 8,2 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 8,9 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. So besteht auch hier kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse von mildem/moderatem sowie bei schwerem Schweregrad zu Woche 16 lässt bei entgegengerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-33). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind daher mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

a)



b)

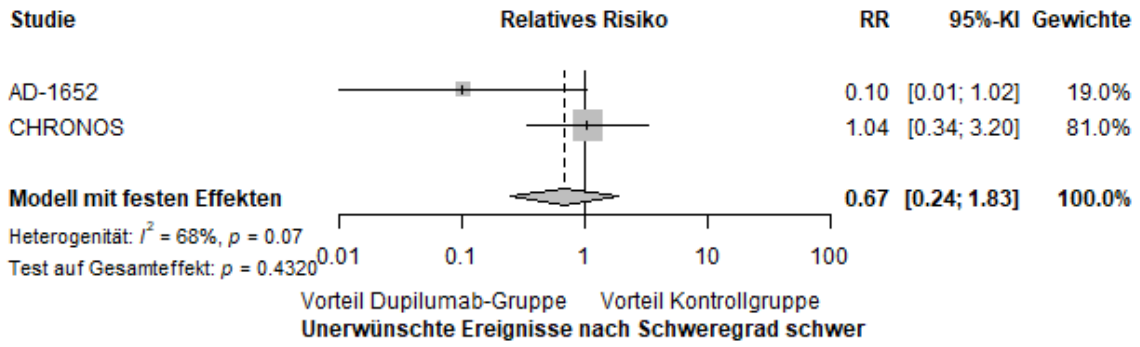


Abbildung 4-33: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse von a) mildem/moderatem sowie bei b) schwerem Schweregrad zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert**
AD-1652					
16 Wochen	118	3 (2,5)	59	1 (1,7)	1,51 [0,15; 15,11], 0,7229 1,50 [0,16, 14,33], 0,7234 0,85 [-3,53; 5,23], 0,7030
CHRONOS					
16 Wochen	110	3 (2,7)	315	6 (1,9)	1,44 [0,35; 5,90], 0,6081 1,43 [0,36; 5,65], 0,6075 0,82 [-2,58; 4,23], 0,6354
52 Wochen	110	4 (3,6)	315	16 (5,1)	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406 0,72 [0,24; 2,10], 0,5422 -1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068
Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“					
AD-1652					
16 Wochen	118	3 (2,5)	59	1 (1,7)	1,51 [0,15; 15,11], 0,7229 1,50 [0,16; 14,33], 0,7234 0,85 [-3,53; 5,23], 0,7030
CHRONOS					
16 Wochen	110	2 (1,8)	315	6 (1,9)	0,95 [0,19; 4,82], 0,9542 0,95 [0,19; 4,68], 0,9542 -0,09 [-3,01; 2,84], 0,9536
52 Wochen	110	3 (2,7)	315	15 (4,8)	0,56 [0,16; 1,98], 0,3684 0,57 [0,17; 1,95], 0,3713 -2,03 [-5,89; 1,82], 0,3004

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht ermittelt; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 2,5 % der mit Dupilumab behandelten Kinder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 1,7 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. So besteht auch hier kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 2,7 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 1,9 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 52 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier traten bei 3,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 5,1 % der Patienten im Kontrollarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. So besteht auch hier kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für die Gesamtrate aller schwerwiegender unerwünschter Ereignisse von zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-34). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

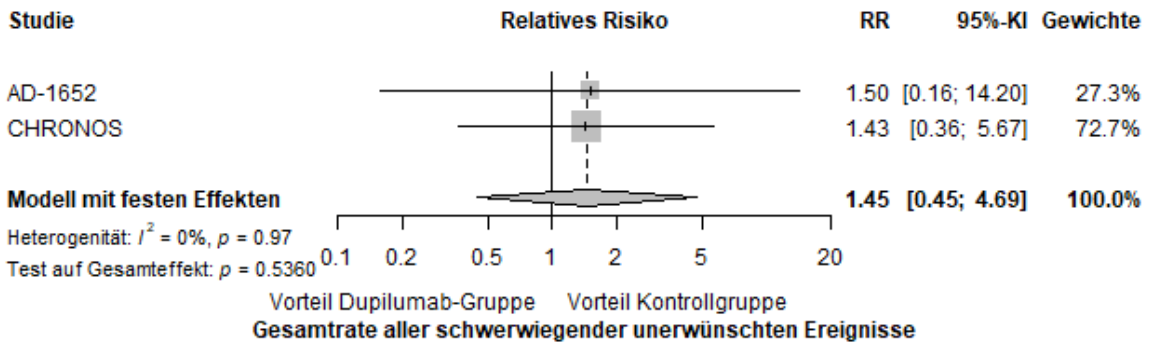


Abbildung 4-34: Heterogenitätstest mittels Cochran’s Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
AD-1652					
16 Wochen	118	0 (0,0)	59	1 (1,7)	0,05 [0,00; 3,18], 0,1573[b] 0,17 [0,01; 4,06], 0,2127 -1,69 [NE; NE], < 0,0001
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	15 (4,8)	0,35 [0,11; 1,08], 0,0679[b] 0,19 [0,03; 1,44], 0,1076 -3,85 [-6,81; -0,90], 0,0107
52 Wochen	110	2 (1,8)	315	25 (7,9)	0,21 [0,05; 0,93], 0,0392 0,23 [0,05; 0,96], 0,0431 -6,12 [-10,02; -2,22], 0,0022

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
b: Peto Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 0 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. In der Kontrollgruppe traten bei 1,7 % unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 0,9 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. In der Kontrollgruppe traten bei 4,8 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. Zu diesem Zeitpunkt besteht eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zu Woche 52 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier traten bei 1,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 7,9 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-35). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

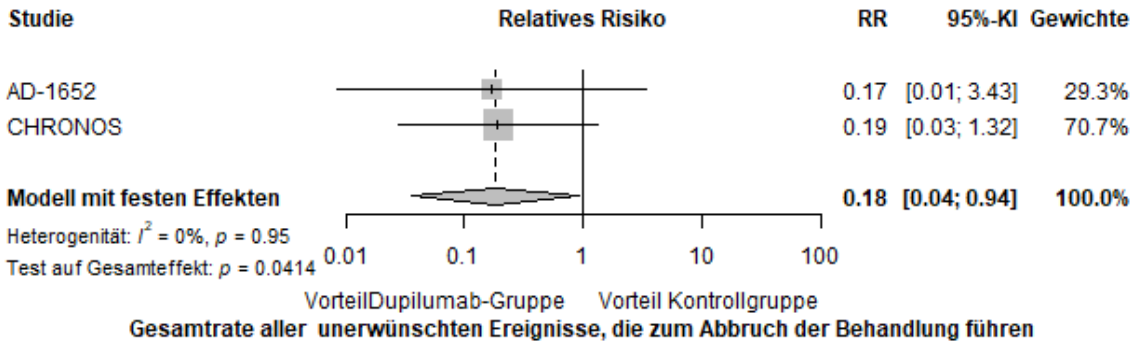


Abbildung 4-35: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Dargestellt werden nur diejenigen UESI, bei denen mindestens ein Ereignis in einer Behandlungsgruppe auftrat.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**Peto OR [95 %-KI], p-Wert** **RR[a] [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen					
AD-1652 16 Wochen	118	1 (0,8)	59	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,51 [0,06; 36,57], 0,7980 0,85 [NE; NE], < 0,0001
Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen vom Schweregrad nicht schwer					
AD-1652 16 Wochen	118	1 (0,8)	59	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,51 [0,06; 36,57], 0,7980 0,85 [NE; NE], < 0,0001
Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen vom Schweregrad schwerwiegend					
AD-1652 16 Wochen	118	1 (0,8)	59	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,51 [0,06; 36,57], 0,7980 0,85 [NE; NE], <0,0001
Schwere Infektionen					
AD-1652 16 Wochen	118	0 (0,0)	59	1 (1,7)	0,05 [0,00; 3,18], 0,1573 0,17 [0,01; 4,06], 0,2127 -1,69 [NE; NE], <0,0001
Helmintische Infektionen					
AD-1652 16 Wochen	118	1 (0,8)	59	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,51 [0,06; 36,57], 0,7980 0,85 [NE; NE], <0,0001

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	Peto OR [95 %-KI], p-Wert RR[a] [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
Helmintische Infektionen vom Schweregrad nicht schwer					
AD-1652					
16 Wochen	118	1 (0,8)	59	0 (0,0)	4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,51 [0,06; 36,57], 0,7980 0,85 [NE; NE], <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 (0,125 je Stratifizierungsmerkmal) addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht ermittelt; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten nur vereinzelt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf (< 1,9 %). Bei keinem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**Peto OR [95 %-KI], p-Wert** **RR[a] [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Akute allergische Reaktionen					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	2 (0,6)	0,26 [0,01; 6,14], 0,4028 0,57 [0,03; 11,77], 0,7119 -0,63 [NE; NE], < 0,0001
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	2 (0,6)	1,48 [0,11; 19,69], 0,7677 1,43 [0,13; 15,74], 0,7687 0,27 [-1,71; 2,26], 0,7861
Akute allergische Reaktionen vom Schweregrad nicht schwer					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	2 (0,6)	0,26 [0,01; 6,14], 0,4028 0,57 [0,03; 11,77], 0,7119 -0,63 [NE; NE], < 0,0001
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	2 (0,6)	0,26 [0,01; 6,14], 0,4028 0,57 [0,03; 11,77], 0,7119 -0,63 [NE; NE], < 0,0001
Mycosis Fungoides					
CHRONOS					
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	1 (0,3)	0,26 [0,00; 22,78], 0,5546 0,95 [0,04; 23,12], 0,9744 -0,32 [NE; NE], < 0,0001
Schwere Infektionen					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	2 (0,6)	0,26 [0,01; 6,14], 0,4028 0,57 [0,03; 11,77], 0,7119 -0,63 [NE; NE], < 0,0001
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	5 (1,6)	0,26 [0,03; 1,91], 0,1843 0,26 [0,01; 4,64], 0,3211 -1,59 [NE; NE], < 0,0001
Schwere Infektionen vom Schweregrad schwer/schwerwiegend					
CHRONOS					
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	1 (0,3)	0,26 [0,00; 22,78], 0,5546 0,95 [0,04; 23,12], 0,9744 -0,32 [NE; NE], < 0,0001
Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue N	 n (%)	Behandlungsunterschied Peto OR [95 %-KI], p-Wert RR[a] [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	0 (0,0)	47,64 [0,54; 4182,05], 0,0906 8,54 [0,35; 208,12], 0,1137 0,91 [NE; NE], < 0,0001
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	3 (1,0)	0,95 [0,10; 9,02], 0,9677 0,95 [0,10; 9,14], 0,9677 -0,04 [-2,12; 2,04], 0,9674
Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen vom Schweregrad nicht schwer					
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	0 (0,0)	47,64 [0,54; 4182,05], 0,0906 8,54 [0,35; 208,12], 0,1137 0,91 [NE; NE], < 0,0001
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	1 (0,3)	3,53 [0,15; 83,78], 0,4356 2,86 [0,18; 45,76], 0,4559 0,59 [-1,29; 2,48], 0,5376
Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen vom Schweregrad schwer/schwerwiegend					
CHRONOS					
52 Wochen	110	0 (0,0)	315	1 (0,3)	0,26 [0,00; 22,78], 0,5546 0,95 [0,04; 23,12], 0,9744 -0,32 [NE; NE], < 0,0001
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)	0,26 [0,01; 6,14], 0,4028 0,57 [0,03; 11,77], 0,7119 -0,63 [NE; NE], < 0,0001
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,54 [0,10; 2,98], 0,4805 0,48 [0,06; 3,94], 0,4916 -1,00 [-3,33; 1,34], 0,4026
Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen vom Schweregrad nicht schwer					
CHRONOS					
16 Wochen	110	0 (0,0)	315	2 (0,6)	0,26 [0,01; 6,14], 0,4028 0,57 [0,03; 11,77], 0,7119 -0,63 [NE; NE], < 0,0001
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,54 [0,10; 2,98], 0,4805 0,48 [0,06; 3,94], 0,4916 -1,00 [-3,33; 1,34], 0,4026
Opportunistische Infektionen					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	Peto OR [95 %-KI], p-Wert RR[a] [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,54 [0,10; 2,98], 0,4805 0,48 [0,06; 3,94], 0,4916 -1,00 [-3,33; 1,34], 0,4026
52 Wochen	110	2 (1,8)	315	11 (3,5)	0,51 [0,11; 2,36], 0,3890[c] 0,52 [0,12; 2,32], 0,3914 -1,67 [-4,90; 1,55], 0,3083
Opportunistische Infektionen vom Schweregrad nicht schwer					
CHRONOS					
16 Wochen	110	1 (0,9)	315	5 (1,6)	0,62 [0,10; 3,86], 0,6041 0,57 [0,07; 4,88], 0,6093 -0,68 [-2,93; 1,58], 0,5545
52 Wochen	110	2 (1,8)	315	10 (3,2)	0,56 [0,12; 2,63], 0,4659[c] 0,57 [0,13; 2,58], 0,4676 -1,36 [-4,53; 1,81], 0,4006

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 (0,125 je Stratifizierungsmerkmal) addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

CHRONOS

Zu Woche 16 und 52 traten nur vereinzelt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf (< 3,5 %). Bei keinem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Da AD-1652 im Vergleich zu CHRONOS keine weiteren unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit signifikanten Behandlungsunterschied aufweist, können die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden. Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4].

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, werden nach MedDRA SOC und PT berichtet. Zusätzlich wurden auch unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, werden nach MedDRA SOC und PT berichtet.

4.3.1.3.1.11.6.1 SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
AD-1652					
16 Wochen	118	18 (15,3)	59	10 (16,9)	0,88 [0,38; 2,07], 0,7713 0,90 [0,44; 1,83], 0,7706 -1,69 [-13,34; 9,95], 0,7743
CHRONOS					
16 Wochen	110	11 (10,0)	315	33 (10,5)	0,95 [0,46; 1,95], 0,8878 0,95 [0,50; 1,83], 0,8880 -0,48 [-7,04; 6,09], 0,8867
52 Wochen	110	16 (14,5)	315	58 (18,4)	0,75 [0,41; 1,38], 0,3588 0,79 [0,47; 1,32], 0,3646 -3,87 [-11,75; 4,01], 0,3352
PT: Diarrhoe					
CHRONOS					
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	13 (4,1)	0,37 [0,11; 1,23], 0,1039[b] 0,22 [0,03; 1,67], 0,1433 -3,22 [-6,05; -0,39], 0,0260
PT: Übelkeit					
CHRONOS					
52 Wochen	110	2 (1,8)	315	12 (3,8)	0,47 [0,10; 2,13], 0,3253 0,48 [0,11; 2,11], 0,3282 -1,99 [-5,27, 1,29], 0,2335
PT: Erbrechen					
AD-1652					
16 Wochen	118	6 (5,1)	59	6 (10,2)	0,47 [0,14; 1,55], 0,2148 0,50 [0,17; 1,49], 0,2133 -5,08 [-13,82; 3,65], 0,2520

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
b: Peto Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 15,3 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. In der Kontrollgruppe traten zu diesem Zeitpunkt bei 16,9 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Erbrechen (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 5,1 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 10,2 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 10,0 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. In der Kontrollgruppe traten bei 10,5 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 52 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier wurden bei 14,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 18,2 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts dokumentiert.

Diarrhoe (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 0,9 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 4,1 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Peto Odds Ratio und relatives Risiko.

Übelkeit (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 1,8 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 3,8 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 16 lässt auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-36). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

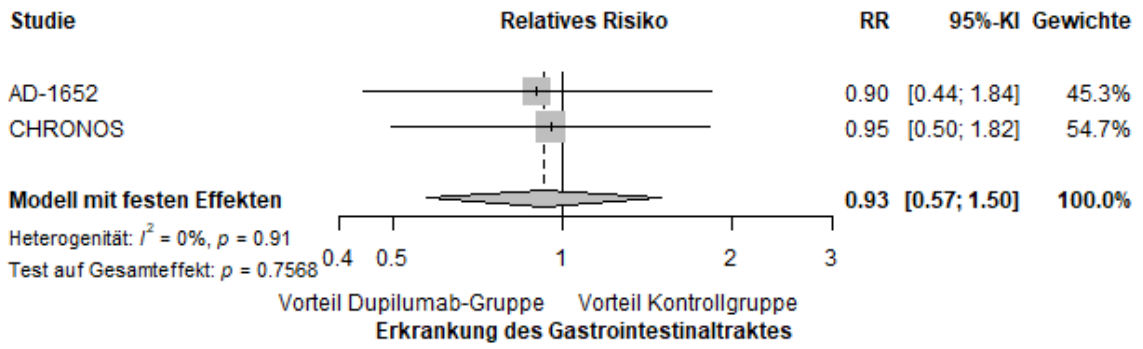


Abbildung 4-36: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.2 SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
AD-1652					
16 Wochen	118	16 (13,6)	59	6 (10,2)	1,39 [0,51; 3,77], 0,5215 1,33 [0,55; 3,25], 0,5247 3,39 [-6,56; 13,34], 0,5022
CHRONOS					
16 Wochen	110	20 (18,2)	315	32 (10,2)	1,97 [1,07; 3,61], 0,0297 1,79 [1,07; 3,00], 0,0272 8,02 [0,06; 15,99], 0,0484
52 Wochen	110	29 (26,4)	315	51 (16,2)	1,85 [1,10; 3,12], 0,0204 1,63 [1,09; 2,43], 0,0176 10,17 [0,96; 19,38], 0,0305
PT: Ermüdung					
CHRONOS					
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	10 (3,2)	0,41 [0,10; 1,60], 0,1982[b] 0,29 [0,04; 2,22], 0,2312 -2,27 [-4,90; 0,37], 0,0916
PT: Reaktion an der Injektionsstelle					
CHRONOS					
52 Wochen	110	16 (14,5)	315	25 (7,9)	1,97 [1,01; 3,86], 0,0470 1,83 [1,02; 3,31], 0,0444 6,61 [-0,64; 13,86], 0,0704

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
b: Peto Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 13,6 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. In der Kontrollgruppe traten bei 10,2 % unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 18,2 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. In der Kontrollgruppe traten bei 10,2 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrollgruppe. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier wurden bei 26,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 16,2 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort dokumentiert.

Ermüdung (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 0,9 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 3,2 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Reaktion an der Injektionsstelle (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 14,5 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 7,9 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied (Odds Ratio, relatives Risiko) zugunsten der Kontrollgruppe.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 16 lässt auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-37). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

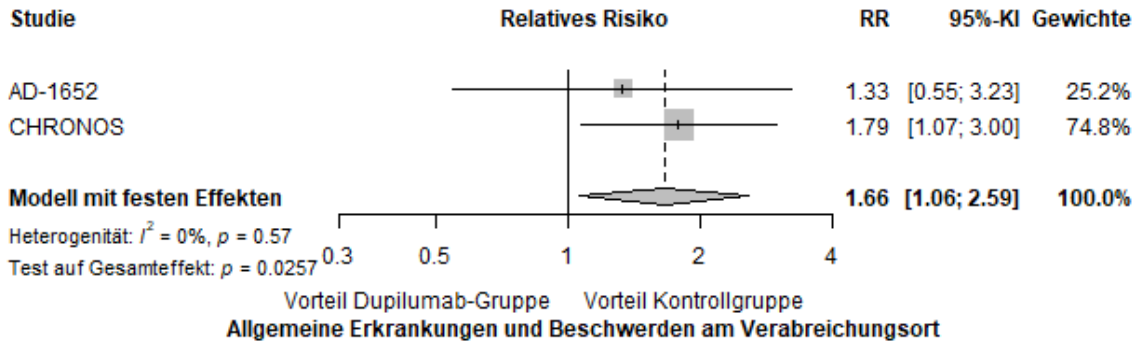


Abbildung 4-37: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.3 SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschten Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
AD-1652					
16 Wochen	118	51 (43,2)	59	31 (52,5)	0,69 [0,37; 1,29], 0,2435 0,82 [0,60; 1,13], 0,2313 -9,32 (-24,99; 6,35], 0,2420
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 [-10,19; 10,63], 0,9674
52 Wochen	110	64 (58,2)	315	182 (57,8)	1,02 [0,65; 1,58], 0,9411 1,01 [0,84; 1,21], 0,9410 0,40 [-10,34; 11,15], 0,9411
PT: Infektion der oberen Atemwege					
AD-1652					
16 Wochen	118	14 (11,9)	59	5 (8,5)	1,45 [0,49; 4,28], 0,4951 1,40 [0,53; 3,73], 0,4984 3,39 [-5,87; 12,65], 0,4709
CHRONOS					
16 Wochen	110	7 (6,4)	315	20 (6,3)	1,00 [0,41; 2,45], 0,9957 1,00 [0,43; 2,31], 0,9957 0,01 [-5,30; 5,33], 0,9957
52 Wochen	110	11 (10,0)	315	32 (10,2)	0,98 [0,48; 2,03], 0,9621 0,98 [0,51; 1,89], 0,9621 -0,16 [-6,70; 6,38], 0,9620
PT: Impetigo					
CHRONOS					
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	10 (3,2)	0,41 [0,10; 1,60], 0,1982[b] 0,29 [0,04; 2,22], 0,2312 -2,27 [-4,90; 0,37], 0,0916
PT: Grippe					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS 52 Wochen	110	4 (3,6)	315	16 (5,1)	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406 0,72 [0,24; 2,10], 0,5422 -1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068
PT: Harnwegsinfektion					
CHRONOS 52 Wochen	110	2 (1,8)	315	13 (4,1)	0,43 [0,10; 1,95], 0,2726 0,44 [0,10; 1,93], 0,2760 -2,31 [-5,64; 1,03], 0,1743
PT: Nasopharyngitis					
AD-1652 16 Wochen	118	14 (11,9)	59	4 (6,8)	1,85 [0,58; 5,94], 0,2989 1,75 [0,60; 5,12], 0,3051 5,08 [-3,64; 13,82], 0,2520
CHRONOS 52 Wochen	110	25 (22,7)	315	62 (19,7)	1,20 [0,71; 2,03], 0,4964 1,15 [0,77; 1,74], 0,4926 3,04 [-5,96; 12,05], 0,5066

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
b: Peto Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 43,2 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. In der Kontrollgruppe traten bei 52,5 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Infektion der oberen Atemwege (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 11,9 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 8,5 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Nasopharyngitis (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 6,8 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 11,9 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 35,5 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. In der Kontrollgruppe traten bei 35,2 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 52 ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier wurden bei 58,2 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 57,8 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen dokumentiert.

Infektionen der oberen Atemwege (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 6,4 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 6,3 % der Patienten auf. Zu Woche 52 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 10,0 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 10,2 % der Patienten Infektionen der oberen Atemwege auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied.

Impetigo (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 0,9 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 3,2 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Grippe (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 3,6 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 5,1 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Harnwegsinfektionen (PT) traten zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 1,8 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 4,1 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Nasopharyngitis (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 22,7 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 19,7 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 16 lässt bei entgegengerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-38). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind daher mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

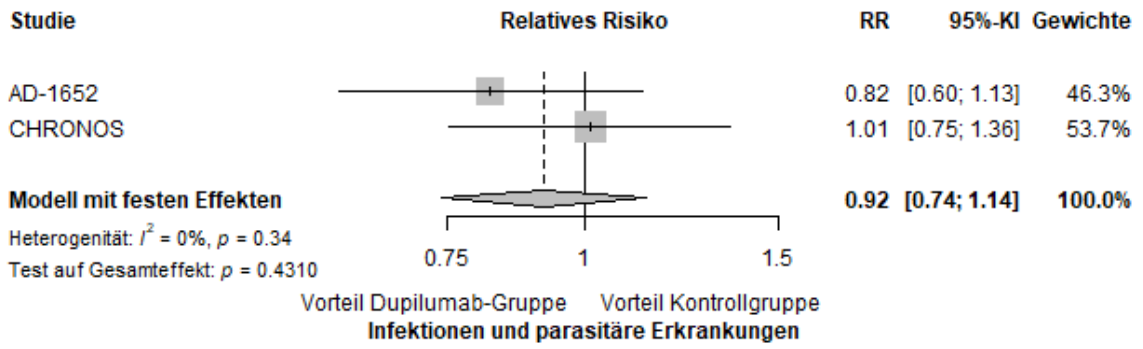


Abbildung 4-38: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.4 SOC: Erkrankungen des Nervensystems

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
AD-1652					
16 Wochen	118	6 (5,1)	59	9 (15,3)	0,30 [0,10; 0,89], 0,0300 0,33 [0,12; 0,90], 0,0301 -10,17 [-20,23; -0,11], 0,0477
CHRONOS					
16 Wochen	110	9 (8,2)	315	27 (8,6)	0,95 [0,43; 2,09], 0,8995 0,95 [0,46; 1,97], 0,8996 -0,39 [-6,39; 5,61], 0,8985
52 Wochen	110	10 (9,1)	315	39 (12,4)	0,71 [0,34; 1,47], 0,3547 0,73 [0,38; 1,42], 0,3595 -3,29 [-9,80; 3,22], 0,3208
PT: Kopfschmerzen					
CHRONOS					
52 Wochen	110	5 (4,5)	315	19 (6,0)	0,74 [0,27; 2,04], 0,5626 0,75 [0,29; 1,98], 0,5642 -1,49 [-6,20; 3,22], 0,5355

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 5,1 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. In der Kontrollgruppe traten bei 15,3 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 8,2 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. In der Kontrollgruppe traten bei 8,6 % unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems auf. Zu Woche 16 besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 52 ist

ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten. Hier wurden bei 9,1 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 12,4 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems dokumentiert.

Kopfschmerzen (PT) traten zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 4,5 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 6,0 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-39). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

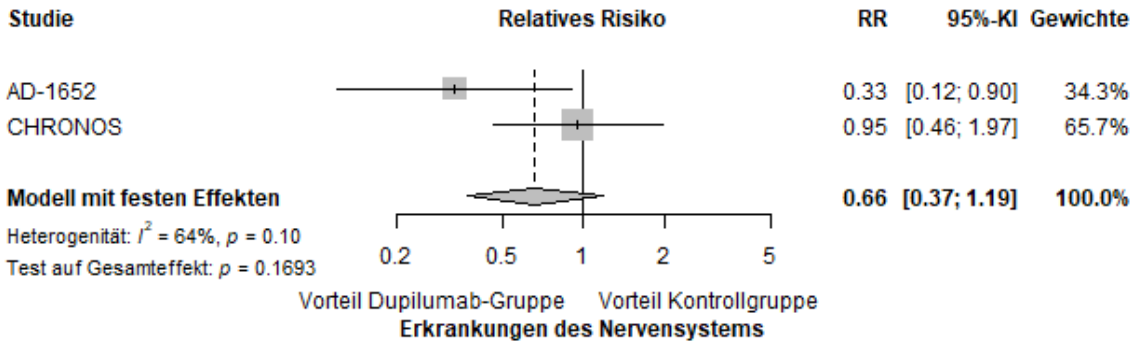


Abbildung 4-39: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.5 SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR[a] [95 %-KI], p-Wert** **RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
AD-1652					
16 Wochen	118	12 (10,2)	59	15 (25,4)	0,33 [0,14; 0,77], 0,0106 0,40 [0,20; 0,80], 0,0102 -15,25 [-27,72; -2,79], 0,0167
CHRONOS					
16 Wochen	110	8 (7,3)	315	34 (10,8)	0,65 [0,29; 1,45], 0,2905 0,67 [0,32; 1,41], 0,2956 -3,52 [-9,48; 2,44], 0,2460
52 Wochen	110	12 (10,9)	315	53 (16,8)	0,61 [0,31; 1,18], 0,1416 0,65 [0,36; 1,17], 0,1492 -5,92 [-13,08; 1,25], 0,1052
PT: Asthma					
CHRONOS					
16 Wochen	110	3 (2,7)	315	11 (3,5)	0,77 [0,21; 2,84], 0,6997 0,78 [0,22; 2,76], 0,7003 -0,76 [-4,43; 2,90], 0,6821
52 Wochen	110	5 (4,5)	315	19 (6,0)	0,74 [0,27; 2,04], 0,5626 0,75 [0,29; 1,98], 0,5642 -1,49 [-6,20; 3,22], 0,5355
PT: Husten					
AD- 1652					
16 Wochen	118	2 (1,7)	59	7 (11,9)	0,13 [0,03; 0,64], 0,0130 0,14 [0,03; 0,67], 0,0142 -10,17 [-18,80; -1,54], 0,0212
PT: Schmerzen im Oropharynx					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR[a] [95 %-KI], p-Wert RD[b] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS					
52 Wochen	110	3 (2,7)	315	12 (3,8)	0,71 [0,20; 2,57], 0,5984 0,72 [0,21; 2,50], 0,5995 -1,08 [-4,80; 2,63], 0,5674

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 (0,125 je Stratifizierungsmerkmal) addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Peto Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht ermittelt; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 10,2 % der mit Dupilumab behandelten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. In der Kontrollgruppe traten bei 25,4 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Husten (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 1,7 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 11,9 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 10,2 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. In der Kontrollgruppe traten bei 10,8 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Zu Woche 16 besteht eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 ist ebenfalls eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier wurden bei 10,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 16,8 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums dokumentiert.

Asthma (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 2,7 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 3,5 % der Patienten auf. Zu Woche 52 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 4,5 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 6,0 % der Patienten Asthma auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu beiden Zeitpunkten eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Schmerzen im Oropharynx (PT) traten zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 2,7 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 3,8 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest unerwünschter Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-40). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

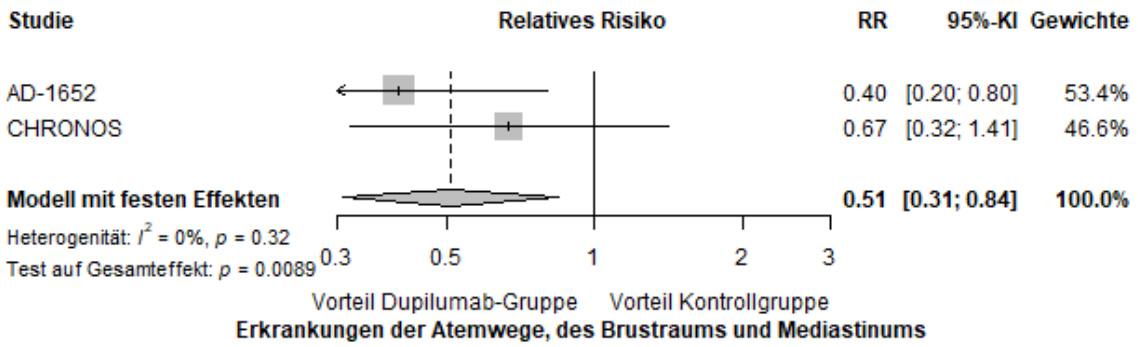


Abbildung 4-40: Heterogenitätstest mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.6 SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1652; CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
AD-1652					
16 Wochen	118	18 (15,3)	59	6 (10,2)	1,59 [0,59; 4,27], 0,3560 1,50 [0,62; 3,60], 0,3620 5,08 [-5,06; 15,23], 0,3241
CHRONOS					
16 Wochen	110	20 (18,2)	315	111 (35,2)	0,41 [0,24; 0,70], 0,0012 0,52 [0,34; 0,79], 0,0023 -17,06 [-26,01; -8,10], 0,0002
52 Wochen	110	33 (30,0)	315	171 (54,3)	0,36 [0,23; 0,57], < 0,0001 0,55 [0,41; 0,75], 0,0001 -24,29 [-34,49; -14,08], < 0,0001
PT: Dermatitis atopisch					
CHRONOS					
16 Wochen	110	12 (10,9)	315	86 (27,3)	0,33 [0,17; 0,62], 0,0008 0,40 [0,23; 0,70], 0,0015 -16,39 [-24,04; -8,75], < 0,0001
52 Wochen	110	22 (20,0)	315	147 (46,7)	0,29 [0,17; 0,48], < 0,0001 0,43 [0,29; 0,63], < 0,0001 -26,67 [-35,98; -17,35], < 0,0001
PT: Urtikaria					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS					
52 Wochen	110	1 (0,9)	315	10 (3,2)	0,41 [0,10; 1,60], 0,1982[b] 0,29 [0,04; 2,22], 0,2312 -2,27 [-4,90; 0,37], 0,0916

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
b: Peto Odds Ratio
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

AD-1652

Zu Woche 16 traten bei 15,3 % der mit Dupilumab behandelten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. In der Kontrollgruppe traten bei 10,2 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“ wurde der PT *Dermatitis atopisch* der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes als erkrankungsbezogenes Ereignis von der Bewertung der Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse ausgeschlossen

CHRONOS

Zu Woche 16 traten bei 18,2 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. In der Kontrollgruppe traten bei 35,2 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab zu beobachten. Hier wurden bei 30,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 54,3 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes dokumentiert.

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. Zu Woche 52 traten in der Dupilumab-Gruppe bei 20,0 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 46,7 % der Patienten Dermatitis atopisch auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt zu beiden Zeitpunkten einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“ wurde der PT *Dermatitis atopisch als* erkrankungsbezogenes Ereignis von der Bewertung der Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse vom Schweregrad schwer ausgeschlossen

Urtikaria (PT) traten zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 0,9 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 3,2 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu Woche 16 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-41). Dennoch überlappen die Konfidenzintervalle des relativen Risikos der Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (AD-1652) und der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS).

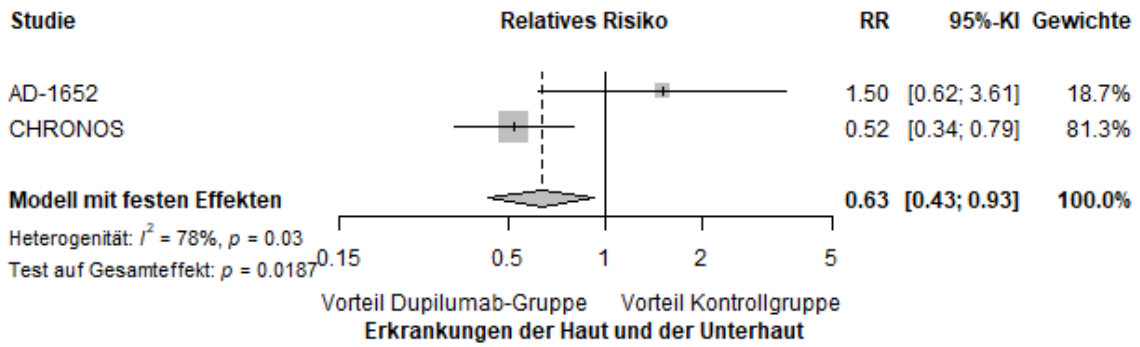


Abbildung 4-41: Heterogenitätstest mittels Cochran’s Q-Test (Relatives Risiko [RR] nicht adjustiert) der Studien AD-1652 und CHRONOS für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu Woche 16 aus RCT; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Trotz der heterogenen Datenlage für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wird die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 gezeigt [1, 2, 4]. Die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.7 Weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT der Studie CHRONOS

Tabelle 4-74: Weitere Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm bzw. zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftreten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95 %-KI], p-Wert** **RR [95 %-KI], p-Wert** **RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Augenerkrankungen					
CHRONOS					
52 Wochen	110	33 (30,0)	315	43 (13,7)	2,71 [1,61; 4,56], 0,0002 2,20 [1,47; 3,28], 0,0001 16,35 [6,96; 25,74], 0,0007
PT: Konjunktivitis allergisch					
CHRONOS					
52 Wochen	110	12 (10,9)	315	15 (4,8)	2,45 [1,11; 5,42], 0,0273 2,29 [1,10; 4,75], 0,0260 6,15 [-0,15; 12,45], 0,0558
SOC: Erkrankungen des Immunsystems					
CHRONOS					
52 Wochen	110	6 (5,5)	315	12 (3,8)	1,46 [0,53; 3,99], 0,4636 1,43 [0,55; 3,73], 0,4620 1,65 [-3,11; 6,40], 0,4968
SOC: Verletzung, Vergiftung, Komplikation bei einem Eingriff					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS					
52 Wochen	110	10 (9,1)	315	45 (14,3)	0,60 [0,29; 1,24], 0,1666 0,64 [0,33; 1,20], 0,1736 -5,19 [-11,83; 1,44], 0,1247
SOC: Untersuchungen					
CHRONOS					
52 Wochen	110	12 (10,9)	315	38 (12,1)	0,89 [0,45; 1,78], 0,7466 0,90 [0,49; 1,67], 0,7474 -1,15 [-8,02; 5,71], 0,7412
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
CHRONOS					
52 Wochen	110	17 (15,5)	315	50 (15,9)	0,97 [0,53; 1,77], 0,9175 0,97 [0,59; 1,62], 0,9176 -0,42 [-8,31; 7,47], 0,9170
PT: Arthralgie					
CHRONOS					
52 Wochen	110	5 (4,5)	315	15 (4,8)	0,95 [0,34; 2,69], 0,9265 0,95 [0,35; 2,57], 0,9266 -0,22 [-4,78; 4,34], 0,9257
PT: Rückenschmerzen					
CHRONOS					
52 Wochen	110	2 (1,8)	315	11 (3,5)	0,51 [0,11; 2,36], 0,3890 0,52 [0,12; 2,32], 0,3914 -1,67 [-4,90; 1,55], 0,3083
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
CHRONOS					
52 Wochen	110	5 (4,5)	315	10 (3,2)	1,45 [0,48; 4,36], 0,5050 1,43 [0,50; 4,11], 0,5038 1,37 [-2,99; 5,73], 0,5369
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
CHRONOS					
52 Wochen	110	9 (8,2)	315	18 (5,7)	1,47 [0,64; 3,38], 0,3640 1,43 [0,66; 3,10], 0,3615 2,47 [-3,28; 8,21], 0,3989
SOC: Gefäßerkrankungen					

Studie Auswertungs-zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD[a] (%) [95 %-KI], p-Wert
CHRONOS					
52 Wochen	110	5 (4,5)	315	10 (3,2)	1,45 [0,48; 4,36], 0,5050 1,43 [0,50; 4,11], 0,5038 1,37 [-2,99; 5,73], 0,5369

a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bei der Betrachtung weiterer unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT in der Studie CHRONOS zu Woche 52 wurde ausschließlich für das SOC Augenerkrankungen und PT Konjunktivitis allergisch ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied festgestellt. Diese Ereignisse traten in der Studie AD-1652 bei weniger als 10 % bzw. 10 Patienten auf.

Zu Woche 52 wurde in der Studie CHRONOS bei 30,0 % der erwachsenen Patienten im Dupilumab-Arm und bei 13,7 % der erwachsenen Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Augenerkrankungen dokumentiert. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Kontrollgruppe.

Konjunktivitis allergisch (PT) trat in der Studie CHRONOS zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 10,9 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 4,8 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (Odds Ratio und relatives Risiko) zugunsten der Kontrollgruppe.

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

Es wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.8 Schwere und schwerwiegende unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für alle unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set)

Studie **Auswertungs-zeitpunkt**	**Dupilumab + 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					
CHRONOS 52 Wochen	110	4 (3,6)	315	13 (4,1)	0,88 [0,28; 2,76], 0,8214 0,88 [0,29; 2,65], 0,8216 -0,49 [-4,63; 3,65], 0,8160
PT: Dermatitis atopisch					
CHRONOS 52 Wochen	110	4 (3,6)	315	11 (3,5)	1,04 [0,32; 3,36], 0,9437 1,04 [0,34; 3,21], 0,9437 0,14 [-3,91; 4,20], 0,9443

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 (0,125 je Stratifizierungsmerkmal) addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class

Die Kriterien zur Darstellung für schwere und schwerwiegende unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sind nur in der Studie CHRONOS erfüllt. Hier wurden unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes berichtet.

Zu Woche 52 wurden bei 3,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm und bei 4,1 % der Patienten im Kontrollarm unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes dokumentiert. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Es besteht eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dermatitis atopisch (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei 3,6 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 3,5 % der Patienten auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Es besteht eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“ wurde der PT *Dermatitis atopisch als* erkrankungsbezogenes Ereignis von der Bewertung der Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse vom Schweregrad schwer ausgeschlossen.

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Da AD-1652 im Vergleich zu CHRONOS keine weiteren unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer nach SOC und PT aufweist, können die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden. Die Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR und der Fachinformation anhand der offenen Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt [1, 2, 4].

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 Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.1.11.6.9 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen nach SOC und PT

Die deskriptive, vollständige Darstellung der Abbruchgründe nach SOC und PT ermöglicht einen detaillierten Vergleich der Sicherheit von Dupilumab und Kontrollgruppe.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu Woche 16 (AD-1652; Safety Analysis Set)

SOC **PT**	**Dupilumab** **+ BKGRD ± Rescue** **N=118**	**Placebo** **+ BKGRD ± Rescue** **N=59**
	n (%)	**n (%)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	1 (1,7)
Asthma	0 (0,0)	1 (1,7)
BKGRD: Begleittherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class		

AD-1652

Zu Woche 16 trat unter Behandlung mit Dupilumab kein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Behandlung. Demgegenüber führte ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und dem PT Asthma zum Abbruch der Behandlung in der Kontrollgruppe.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen[a] nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Safety Analysis Set)

SOC/PT **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab** **+ BKGRD ± Rescue** **N=110**	**Placebo** **+ BKGRD ± Rescue** **N=315**
	n (%)	**n (%)**
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Neutropenie		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		

SOC/PT **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab** **+ BKGRD ± Rescue** **N=110**	**Placebo** **+ BKGRD ± Rescue** **N=315**
	n (%)	**n (%)**
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Ermüdung		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Unwohlsein		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Schmerz		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
16 Wochen	0 (0,0)	3 (1,0)
52 Wochen	0 (0,0)	3 (1,0)
PT: Zytomegalievirus-Infektion		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Dermatitis infiziert		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Molluscum contagiosum		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
SOC: Untersuchungen		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Gewicht erniedrigt		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		

SOC/PT **Auswertungszeitpunkt**	**Dupilumab** **+ BKGRD ± Rescue** **N=110**	**Placebo** **+ BKGRD ± Rescue** **N=315**
	n (%)	**n (%)**
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Angst		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
16 Wochen	1 (0,9)	10 (3,2)
52 Wochen	2 (1,8)	17 (5,4)
PT: Dermatitis atopisch		
16 Wochen	0 (0,0)	8 (2,5)
52 Wochen	1 (0,9)	15 (4,8)
PT: Dermatitis exfoliativa		
16 Wochen	1 (0,9)	0 (0,0)
52 Wochen	1 (0,9)	0 (0,0)
PT: Faltenhaut		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Urtikaria		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen		
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: systemischer Lupus erythematodes		
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
52 Wochen	0 (0,0)	2 (0,6)
PT: Anogenitalwarze		
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: Zervixkarzinom		
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)

a: Bei mehreren unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung eines Patienten führten, werden diese einzeln berichtet.

BKGRD: Begleittherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class

CHRONOS

Zu Woche 16 und 52 traten unter Behandlung mit Dupilumab nur vereinzelt unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. Im Dupilumab-Arm führten nur unerwünschte Ereignisse in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Dermatitis atopisch, Dermatitis exfoliativa) zum Abbruch der Behandlung. Demgegenüber führten unerwünschte Ereignisse in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT Neutropenie), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Ermüdung, Unwohlsein, Schmerz), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PT Zytomegalievirus-Infektion, Dermatitis infiziert, Molluscum contagiosum), Untersuchungen (PT Gewicht erniedrigt), psychiatrische Erkrankungen (PT Angst), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Dermatitis atopisch, Faltenhaut, Urtikaria), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen (PT systemischer Lupus erythematodes), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen einschl. Zysten und Polypen (PT Anogenitalwarze, Zervixkarzinom) zum Abbruch der Behandlung in der Kontrollgruppe.

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

Es wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt, die die Kinder von 6 bis 11 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien AD-1652 und CHRONOS, wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 gezeigt, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

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

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

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.

Für die Zulassungsstudie AD-1652 werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen zu Woche 16 dargestellt:

- Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre; ≥ 9 bis < 12 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nordamerika; Europa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI ≤ 50,0]; sehr schwer [EASI > 50,0])
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Itch Score < 9]; sehr schwer [Worst Itch Score ≥ 9])
- Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg; ≥ 30 bis < 60 kg)

Für die Erwachsenenstudie CHRONOS werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen zu Woche 52 dargestellt:

- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Tabelle 4-78: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für AD-1652

Endpunkt AD-1652	**Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre; ≥ 9 bis < 12 Jahre)**	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nordamerika; Europa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI ≤ 50,0]; sehr schwer [EASI > 50,0])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Itch Score < 9]; sehr schwer [Worst Itch Score ≥ 9])**	**Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg; ≥ 30 bis < 60 kg)**
EASI 75						
	●	●	●	○	○	●
EASI 90						
	○	○	○	○	○	○
Worst Itch Score ≥ 4						
	●	●	●	○	○	●
Prozentuale Veränderung des Worst Itch Score						
	●	●	●	○	○	●
Veränderung des Worst Itch Score						
	○	○	○	○	○	○
SCORAD 75						
	○	○	○	○	○	○
SCORAD 90						
	○	○	○	○	○	○
POEM ≥ 6						
	○	○	○	○	○	○
Veränderung des POEM						
	○	○	○	○	○	○
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD						
	○	○	○	○	○	○

Endpunkt AD-1652	**Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre; ≥ 9 bis < 12 Jahre)**	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nordamerika; Europa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI ≤ 50,0]; sehr schwer [EASI > 50,0])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Itch Score < 9]; sehr schwer [Worst Itch Score ≥ 9])**	**Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg; ≥ 30 bis < 60 kg)**
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a						
	○	○	○	○	○	○
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a						
	○	○	○	○	○	○
CDLQI 0 oder 1						
	○	○	○	○	○	○
CDLQI ≥ 6						
	○	○	○	○	○	○
Veränderung des CDLQI						
	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse						
	●	●	●	○	○	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
	●	●	●	○	○	●
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat						
	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer						
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen						
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						

Endpunkt AD-1652	**Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre; ≥ 9 bis < 12 Jahre)**	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nordamerika; Europa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI ≤ 50,0]; sehr schwer [EASI > 50,0])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Itch Score < 9]; sehr schwer [Worst Itch Score ≥ 9])**	**Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg; ≥ 30 bis < 60 kg)**
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT						
	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (weniger als 10 Patienten mit Ereignis)						

Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für CHRONOS

Endpunkt CHRONOS	**Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])**
EASI 75					
	●	●	●	●	●
EASI 90					
	○	○	○	○	○
Peak Pruritus NRS ≥ 4					
	●	●	●	●	●
Prozentuale Veränderung der Peak Pruritus NRS					
	●	●	●	●	●
Veränderung der Peak Pruritus NRS					
	○	○	○	○	○

Endpunkt **CHRONOS**	**Alter** **(≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht** **(männlich; weiblich)**	**Region** **(Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline** **(mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline** **(mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])**
SCORAD 75					
	○	○	○	○	○
SCORAD 90					
	○	○	○	○	○
POEM ≥ 6					
	○	○	○	○	○
Veränderung des POEM					
	○	○	○	○	○
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD					
	○	○	○	○	○
Veränderung der EQ-5D VAS					
	○	○	○	○	○
CDLQI 0 oder 1					
	○	○	○	○	○
CDLQI ≥ 6					
	○	○	○	○	○
Veränderung des CDLQI					
	○	○	○	○	○
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse					
	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					

Endpunkt **CHRONOS**	**Alter** **(≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)**	**Geschlecht** **(männlich; weiblich)**	**Region** **(Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline** **(mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline** **(mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])**
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-80 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie AD-1652

Endpunkt AD-1652 Woche 16		**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre; ≥ 9 bis < 12 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nordamerika; Europa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI ≤ 50,0]; sehr schwer [EASI > 50,0])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Itch Score < 9]; sehr schwer [Worst Itch Score ≥ 9])**	**Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg; ≥ 30 bis < 60 kg)**
EASI 75						
	0,9804	0,6169	0,2006	**0,0227**	0,5494	-[a]
EASI 90						
	0,8326	0,4404	0,2588	0,8937	0,3882	-[a]
Worst Itch Score ≥ 4						
	0,1466	0,5943	0,5111	-[a]	0,8857	-[a]
Prozentuale Veränderung des Worst Itch Score						
	0,5826	0,2068	0,0920	0,7511	0,5281	0,7398
Veränderung des Worst Itch Score						
	0,7287	0,1732	0,0501	0,4734	0,6708	0,8200
SCORAD 75						
	0,1496	0,9914	0,0965	0,3031	0,5636	0,9045
SCORAD 90						
	1,0000	1,0000	1,0000	-[a]	1,0000	-[a]
POEM ≥ 6						
	0,9276	0,1762	0,6131	0,0138	0,3655	-[a]
Veränderung des POEM						
	0,3863	0,2474	0,7559	**0,0192**	0,2850	0,8533
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD						
	0,5562	0,2927	-[a]	**0,0167**	0,8746	0,0801
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a						
	0,0387	0,7814	-[a]	0,2988	0,1955	0,2529
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a						

Endpunkt AD-1652 Woche 16		**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre; ≥ 9 bis < 12 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nordamerika; Europa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI ≤ 50,0]; sehr schwer [EASI > 50,0])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Itch Score < 9]; sehr schwer [Worst Itch Score ≥ 9])**	**Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg; ≥ 30 bis < 60 kg)**
	0,2119	0,4807	-[a]	0,2575	0,3158	0,2239
CDLQI 0 oder 1						
	0,8699	0,1726	0,2204	0,4623	0,2187	0,8685
CDLQI ≥ 6						
	0,5598	0,3244	0,5165	0,7724	0,9271	-[a]
Veränderung des CDLQI						
	0,5646	0,1528	0,2348	0,2607	0,4929	0,5746
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse						
	0,5817	0,7694	0,7966	0,5323	1,0000	0,3434
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat						
	0,6002	0,9121	0,7776	0,7364	0,8269	0,3463
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT						
SOC: Erkrankungen des Nervensystem	0,9748	0,5879	0,4323	0,6279	0,4953	0,3375
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,1674	0,7019	0,5872	**0,0042**	0,1399	0,0820

a: Nicht berechenbar
fett: Interaktionstests mit einem p-Wert unter 0,05
CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CHRONOS

Endpunkt CHRONOS Woche 52	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])**
EASI 75					
	0,4223	0,0730	0,1719	**< 0,0001**	0,9444
EASI 90					
	0,0161	0,9474	0,2080	0,5695	0,3896
Peak Pruritus NRS ≥ 4					
	0,8204	0,1964	0,4722	**0,0425**	0,2970
Prozentuale Veränderung der Peak Pruritus NRS					
	0,2573	0,5476	0,8307	0,6243	0,6517
Veränderung der Peak Pruritus NRS					
	0,5978	0,9265	0,2911	0,8959	0,2860
SCORAD 75					
	0,4723	0,6808	0,2523	0,1928	**0,0467**
SCORAD 90					
	-[a]	-[a]	0,3831	0,0638	0,1100
POEM ≥ 6					
	-[a]	0,9113	-[a]	1,0000	0,2949
Veränderung des POEM					
	0,9883	0,9344	0,2142	0,3309	0,0505
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD					
	1,0000	0,6503	0,3107	0,1599	**0,0191**
Veränderung der EQ-5D VAS					
	1,0000	0,4894	0,8340	0,3144	**0,0021**
DLQI 0 oder 1					

Endpunkt CHRONOS Woche 52	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])**
	0,4897	0,5192	0,4795	0,7079	**0,0499**
DLQI ≥ 6					
	-[a]	1,0000	0,4011	**0,0243**	0,4297
Veränderung des DLQI					
	1,0000	0,9341	0,6617	0,2642	**0,0116**
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse					
	0,2892	0,6593	0,4815	0,6394	0,8082
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat					
	0,5976	0,6231	0,3974	0,3278	0,9201
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
	0,6300	0,7850	0,5804	0,2879	0,8576
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	0,6697	0,7545	0,9630	0,1929	0,1462
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen					
	0,9126	0,1614	0,1026	0,1763	0,0592
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Opportunistische Infektionen	-[b]	0,2489	-[b]	0,3259	-[a]
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT					
PT: Diarrhoe	-[b]	0,0845	0,3305	-[b]	0,0782
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,1368	0,4465	0,8646	0,7482	0,5720
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	-[a]	**0,0082**	0,2374	0,7433	0,7132

Endpunkt CHRONOS Woche 52	**p-Wert aus Interaktionstest**				
	Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre; ≥ 40 bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	**Geschlecht (männlich; weiblich)**	**Region (Nord- und Südamerika; Asien-Pazifik; Osteuropa; Westeuropa)**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])**	**Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus NRS < 7]; schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])**
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-[a]	0,2268	0,6015	0,1587	0,7343
PT: Dermatitis atopisch	0,3789	0,5149	0,3927	0,7153	0,4907
SOC: Augenerkrankungen	0,1230	0,3421	0,3275	0,2915	0,2919
PT: Konjunktivitis allergisch	0,7836	0,0522	0,8269	0,3294	0,2576

a: Nicht berechenbar
b: Weniger als 10 Patienten mit Ereignis
fett: Interaktionstests mit einem p-Wert unter 0,05
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest dargestellt. Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls. Es wird keine Meta-Analyse für die Zusammenfassung von Einzelergebnissen durchgeführt, da nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

Für die Zulassungsstudie AD-1652 wurde bei folgenden Subgruppenanalysen eine Interaktion festgestellt. Die Subgruppen weisen jedoch stets gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Alter
  - Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI-Score)
  - EASI 75
  - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte
  - Veränderung des POEM
  - Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD
  - SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Für die Erwachsenenstudie CHRONOS wurde bei folgenden Subgruppenanalysen eine Interaktion festgestellt. Die Subgruppen weisen jedoch stets gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Alter
  - EASI 90
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)
  - EASI 75
  - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte)
  - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des DLQI um ≥ 6 Punkte
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Peak Pruritus NRS)
  - SCORAD 75
  - Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD
  - Veränderung der EQ-5D VAS
  - Veränderung des DLQI
  - Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1
- Geschlecht
  - Unerwünschte Ereignisse nach PT Reaktion an der Injektionsstelle

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Alter (AD-1652; Full Analysis Set)

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
AD-1652 Woche 16	**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 des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a												
≥ 6 bis < 9 Jahre	59	59,9 (14,16)	57	44,83 (10,085)	-15,1 (1,39)	30	58,2 (13,74)	30	50,25 (12,252)	-8,7 (1,88)	-6,4 [-10,54; -2,18] 0,0029	-0,675 [-1,119; -0,231]
≥ 9 bis < 12 Jahre	60	60,1 (13,08)	59	46,75 (11,192)	-14,0 (1,43)	28	54,9 (11,18)	27	44,56 (10,370)	-12,7 (1,80)	-1,3 [-5,38; 2,85] 0,5473	-0,145 [-0,618; 0,328]
p-Wert des Interaktionstests[c]: 0,0387												

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Gewicht zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set)

AD-1652 Woche 16	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
EASI 75					
Schwer (EASI ≤ 50,0)	96	70 (72,9)	45	18 (40,0)	4,14 [1,93; 8,86], 0,0003 1,77 [1,21; 2,58], 0,0031 32,92 [16,07; 49,77], 0,0002
Sehr schwer (EASI > 50,0)	24	16 (66,7)	14	1 (7,1)	31,91 [3,11; 327,07], 0,0035 9,84 [1,46; 66,10], 0,0187 59,52 [36,34; 82,71], 0,0002
p-Wert des Interaktionstests:					0,0227

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set)

AD-1652 **Woche 16**	**Dupilumab** **+ BKGRD ± Rescue**		**Placebo** **+ BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
POEM ≥ 6 Punkte					
Schwer (EASI ≤ 50,0)	94	76 (80,9)	45	20 (44,4)	5,28 [2,42; 11,54], < 0,0001 1,82 [1,29; 2,56], 0,0006 36,41 [19,85; 52,96], < 0,0001
Sehr schwer (EASI > 50,0)	24	22 (91,7)	14	2 (14,3)	1,046E13 [1,046E13; 1,046E13], - - [-; -], - 77,38 [55,97; 98,79], < 0,0001
			p-Wert des Interaktionstests:		0,0138

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des POEM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set)

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
AD-1652 Woche 16	**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 des POEM												
Schwer (EASI ≤ 50,0)	96	20,7 (5,68)	93	7,62 (6,767)	-13,4 (0,77)	45	21,7 (4,77)	45	15,51 (8,986)	-6,0 (1,12)	-7,5 [-10,09; 4,84] <0,0001	-1,013 [-1,370; -0,657]
Sehr schwer (EASI > 50,0)	24	23,7 (4,39)	23	7,67 (5,917)	-16,0 (1,17)	14	21,0 (5,13)	13	19,99 (5,882)	-1,5 (1,43)	-14,5 [-17,98; -10,93] < 0,0001	-2,930 [-3,644; -2,215]
p-Wert des Interaktionstests[c]: 0,0192												

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Gewicht zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set)

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
AD-1652 Woche 16	**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 VAS Schlafstörungen des SCORAD												
Schwer (EASI ≤ 50,0)	96	6,4 (2,93)	94	2,20 (2,722)	-4,2 (0,30)	45	6,2 (2,80)	45	3,88 (3,306)	-2,5 (0,43)	-1,7 [-2,73; -0,73] < 0,0007	-0,614 [-0,969; -0,259]
Sehr schwer (EASI > 50,0)	24	8,3 (1,95)	23	2,54 (2,852)	-5,7 (0,60)	14	6,5 (3,13)	13	6,15 (3,055)	-0,8 (0,72)	-4,9 [-6,77; -2,97] < 0,0001	-2,010 [-2,793; -1,228]
p-Wert des Interaktionstests[c]: 0,0167												

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Gewicht zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (AD-1652; Full Analysis Set)

AD-1652 **Woche 16**	**Dupilumab** **+ BKGRD ± Rescue**		**Placebo** **+ BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Schwer (EASI ≤ 50,0)	95	12 (12,6)	45	9 (20,0)	0,58 [0,22; 1,51], 0,2598 0,63 [0,29; 1,40], 0,2551 -7,37 [-20,95; 6,21], 0,2852
Sehr schwer (EASI > 50,0)	23	0	14	6 (42,9)	0,05 [0,01; 0,27], 0,0007 0,05 [0,00; 0,79], 0,0013 -42,86 [NE; NE], < 0,0001
p-Wert des Interaktionstests[d]:					0,0042

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht ermittelt; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 90 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Alter (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS **Woche 52**	**Dupilumab** **+ BKGRD ± Rescue**		**Placebo** **+ BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
EASI 90					
≥ 18 bis < 40 Jahre	52	26 (50,0)	189	54 (28,6)	2,43 [1,27; 4,63], 0,0070 1,58 [1,12; 2,24], 0,0095 21,43 [6,39; 36,47], 0,0068
≥ 40 bis < 65 Jahre	49	27 (55,1)	117	23 (19,7)	5,40 [2,56; 11,38], < 0,0001 2,93 [1,89; 4,53], < 0,0001 35,44 [19,77; 51,12], < 0,0001
≥ 65 Jahre	5	4 (80,0)	9	6 (66,7)	3,09 [0,15; 64,62], 0,4677 1,09 [0,26; 4,65], 0,8926 13,33 [-33,33; 60,00], 0,5351
p-Wert des Interaktionstests[d]:					0,0161

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
EASI 75					
IGA = 3	53	36 (67,9)	168	86 (51,2)	2,21 [1,13; 4,32], 0,0208 1,29 [1,01; 1,65], 0,0331 16,73 [2,07; 31,40], 0,0205
IGA = 4	53	37 (69,8)	147	57 (38,8)	3,62 [1,84; 7,14], 0,0002 1,74 [1,33; 2,28], < 0,0001 31,04 [16,38; 45,69], 0,0002
p-Wert des Interaktionstests[d]:					< 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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
Juckreiz (Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte)					
IGA = 3	51	34 (66,7)	157	43 (27,4)	5,53 [2,75; 11,10], < 0,0001 2,43 [1,78; 3,33], < 0,0001 39,28 [24,58; 53,98], < 0,0001
IGA = 4	51	32 (62,7)	142	56 (39,4)	2,55 [1,31; 4,96], 0,0057 1,56 [1,16; 2,09], 0,0033 23,31 [7,79; 38,82], 0,0067
p-Wert des Interaktionstests[d]:					0,0425

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des DLQI um ≥ 6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
DLQI ≥ 6 Punkte					
IGA = 3	47	35 (74,5)	143	86 (60,1)	1,99 [0,94; 4,18], 0,0707 1,12 [0,96; 1,31], 0,1626 14,33 [-0,50; 29,15], 0,0778
IGA = 4	50	44 (88,0)	139	94 (67,6)	3,70 [1,44; 9,49], 0,0066 1,28 [1,10; 1,50], 0,0019 20,37 [8,47; 32,28], 0,0061
p-Wert des Interaktionstests[d]:					0,0243

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 75 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
SCORAD 75					
Mittelschwer (Peak Pruritus NRS < 7)	29	7 (24,1)	102	21 (20,6)	1,51 [0,54; 4,24], 0,4347 1,30 [0,65; 2,64], 0,4587 3,55 [-13,89; 20,99], 0,4626
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	32 (41,6)	213	29 (13,6)	4,41 [2,41; 8,06], < 0,0001 2,97 [1,92; 4,57], < 0,0001 27,94 [16,01; 39,88], < 0,0001
p-Wert des Interaktionstests[d]:					0,0467

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
CHRONOS Woche 52	**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 VAS Schlafstörungen des SCORAD												
Mittelschwer (Peak Pruritus NRS < 7)	29	3,7 (2,94)	27	1,08 (1,549)	-2,0 (0,32)	102	3,1 (2,63)	90	1,46 (2,059)	-1,4 (0,19)	-0,6 [-1,31; 0,08] 0,0814	-0,377 [-0,801; 0,047]
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	6,3 (2,95)	72	0,95 (1,752)	-5,1 (0,24)	213	5,8 (3,17)	173	2,25 (2,492)	-3,7 (0,15)	-1,4 [-1,91; -0,83] < 0,0001	-0,688 [-0,958; -0,417]
p-Wert des Interaktionstests[c]: 0,0191												

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
CHRONOS Woche 52	**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 EQ-5D VAS												
Mittelschwer (Peak Pruritus NRS < 7)	29	61,5 (19,00)	27	76,09 (13,233)	13,7 (3,08)	102	64,0 (19,50)	91	76,65 (15,474)	13,4 (1,75)	0,3 [-6,43; 7,05] 0,9282	0,020 [-0,407; 0,446]
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	56,4 (23,68)	71	79,88 (16,602)	24,7 (1,94)	213	52,9 (24,66)	172	69,98 (18,995)	16,0 (1,21)	8,7 [4,30; 13,16] 0,0001	0,536 [0,264; 0,807]
p-Wert des Interaktionstests[c]: 0,0021												

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des DLQI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					**Placebo + BKGRD ± Rescue**					**Behandlungsunterschied**	
CHRONOS Woche 52	**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 des DLQI												
Mittelschwer (Peak Pruritus NRS < 7)	29	12,1 (7,80)	27	3,66 (3,095)	-7,7 (0,76)	102	11,4 (6,32)	91	5,53 (4,350)	-5,7 (0,42)	-2,0 [-3,63; -0,33] 0,0184	-0,518 [-0,949; -0,088]
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	15,4 (6,97)	72	3,29 (4,035)	-12,5 (0,57)	213	16,2 (7,34)	173	7,71 (6,052)	-8,4 (0,36)	-4,1 [-5,42; -2,80] < 0,0001	-0,850 [-1,121; -0,579]
p-Wert des Interaktionstests[c]: 0,0116												

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 Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (Peak Pruritus NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
DLQI 0 oder 1					
Mittelschwer (Peak Pruritus NRS < 7)	29	9 (31,0)	102	22 (21,6)	1,69 [0,66; 4,33], 0,2739 1,62 [0,85; 3,09], 0,1418 9,47 [-9,17; 28,10], 0,2692
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	36 (46,8)	213	31 (14,6)	5,36 [2,93; 9,78], < 0,0001 3,17 [2,13; 4,73], < 0,0001 32,20 [20,09; 44,31], < 0,0001
p-Wert des Interaktionstests[d]:					0,0499

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach PT Reaktion an der Injektionsstelle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Merkmal Geschlecht zu Baseline (CHRONOS; Safety Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**
PT: Reaktion an der Injektionsstelle					
Weiblich	47	9 (19,1)	122	22 (18,0)	1,08 [0,45; 2,56], 0,8668 1,06 [0,53; 2,15], 0,8664 1,12 [-12,14; 14,37], 0,8681
Männlich	63	7 (11,1)	193	3 (1,6)	7,92 [1,97; 31,83], 0,0037 7,15 [1,89; 26,99], 0,0039 9,56 [1,56; 17,55], 0,0193
p-Wert des Interaktionstests[d]:					0,0082

CHRONOS Woche 52	**Dupilumab + BKGRD ± Rescue**		**Placebo + BKGRD ± Rescue**		**Behandlungsunterschied**
	N	**n (%)[a]**	**N**	**n (%)[a]**	**OR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RR[b] [95 %-KI], p-Wert** **RD[c] (%) [95 %-KI], p-Wert**

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 Last Observation Carried Forward ersetzt.
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate
BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-98: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	**Zugehörige Quelle**		
	Studienbericht	**Registereinträge**	**Publikationen und sonstige Quellen**
AD-1652	[77]	Clinicaltrials.gov [83, 88] ICTRP [89] EU-CTR [90] AMIce [91]	[79]
CHRONOS	[96]	Clinicaltrials.gov [82, 84] ICTRP [85] EU-CTR [86] AMIce [87]	[27, 78, 80, 81, 92-95]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-100: 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 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-106: 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 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der Zusatznutzen von Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren wird im vorliegenden Nutzendossier basierend auf der Erwachsenenstudie CHRONOS sowie der Zulassungsstudie AD-1652 untersucht.

Da es sich bei der Zulassungsstudie AD-1652 um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie handelt, entspricht diese der **Evidenzstufe Ib**. In der Studie wurde die vom G-BA genannte zVT, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime, als leitliniengerechte Begleit- und Rescue-Therapie umgesetzt.

In der Zulassungsstudie AD-1652 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. Dies bestätigen auch die Ergebnisse des mFAS.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Zulassungsstudie AD-1652 sowie Endpunktebene wird als niedrig eingestuft.

Mit Hilfe der 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie CHRONOS bei Erwachsenen erfolgt im vorliegenden Dossier ein Evidenztransfer. Basierend auf der Studie CHRONOS wurde in der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis der Erwachsenen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet [5].

Die Daten aus der Erwachsenenstudie CHRONOS wurden bereits für die frühe Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen

im Rahmen eines Evidenztransfers herangezogen, auf dieser Basis wurde ein Zusatznutzen ausgesprochen [10]. Wie bei Jugendlichen ist ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis auch bei Kindern gerechtfertigt. So sind Krankheitsbild und Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Kindern und Erwachsenen hinreichend vergleichbar, es wurde keine bedeutsame Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere und das Alter in der Erwachsenenstudie CHRONOS beobachtet und die Zulassungsstudie AD-1652 weist zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg auf (siehe 4.2.5.2.1.2). Weiterhin wird die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen auch im EPAR bestätigt [4].

Das Verzerrungspotenzial der Erwachsenenstudie CHRONOS wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Weiterhin wird die Aussagekraft übertragener Ergebnisse durch die Zulassungsstudie AD-1652 und dem Vergleich der Ergebnisse beider Studien zu Woche 16 gestützt (siehe 4.3.1.3.1). Auf Basis der Zulassungsstudie AD-1652 und der Erwachsenenstudie CHRONOS, die beide einen direkten Vergleich zur zVT und Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten beinhalten, kann daher 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 4-110 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern zu Woche 16 und Erwachsenen zu Woche 52 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 4-110: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
Mortalität				
UE mit Todesfolge	OR	-	-	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	-	-	
	RD	-	-	
Morbidität				
EASI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
EASI 75	OR	5,57 [2,80; 11,07], < 0,0001	2,69 [1,68; 4,32], < 0,0001	
	RR	2,19 [1,48; 3,22], < 0,0001	1,50 [1,26; 1,79], < 0,0001	
	RD	39,46 [25,07; 53,86], < 0,0001	23,47 [13,08; 33,86], < 0,0001	
EASI 90	OR	11,49 [3,84; 34,34], < 0,0001	3,35 [2,10; 5,32], < 0,0001	
	RR	6,34 [2,42; 16,66], 0,0002	2,01 [1,56; 2,58], < 0,0001	
	RD	36,55 [25,61; 47,50], < 0,0001	27,42 [16,76; 38,09], < 0,0001	
Juckreiz - Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS				
Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS ≥ 4	OR	11,70 [4,59; 29,84], < 0,0001	3,74 [2,32; 6,02], < 0,0001	

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
Punkte	RR	5,51 [2,54; 11,92], < 0,0001	1,94 [1,57; 2,40], < 0,0001	
	RD	44,92 [33,08; 56,75], < 0,0001	31,60 [20,90; 42,29], < 0,0001	
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS)	MWD	-33,3 [-42,61; -23,99] < 0,0001	-27,0 [-36,79; -17,19] < 0,0001	
	H´g	-1,133 [-1,450; -0,816]	-0,684 [-0,932; -0,435]	
Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale / Peak Pruritus NRS)	MWD	-2,49 [-3,204; -1,783], < 0,0001	-1,88 [-2,400; -1,351], < 0,0001	
	H´g	-1,103 [-1,417; -0,789]	-0,828 [-1,060; -0,596]	
SCORAD				
SCORAD 75	OR	9,58 [2,18; 42,06], 0,0028	3,18 [1,91; 5,27], < 0,0001	
	RR	7,08 [1,76; 28,59], 0,0059	2,28 [1,60; 3,24], < 0,0001	
	RD	20,78 [11,83; 29,72], 0,0005	21,17 [11,07; 31,26], < 0,0001	
SCORAD 90	OR	4,60 [0,70; 30,32], 0,1128[a]	1,90 [0,89; 4,06], 0,0969	
	RR	5,02 [0,28; 90,00], 0,2231	1,74 [0,88; 3,42], 0,1092	
	RD	4,17 [0,59; 7,74], 0,1127	5,04 [-1,62; 11,70], 0,1030	
POEM				
POEM ≥ 6 Punkte	OR	8,29 [4,05; 16,98], < 0,0001	5,20 [2,88; 9,41], < 0,0001	
	RR	2,22 [1,58; 3,12], < 0,0001	1,56 [1,37; 1,78], < 0,0001	
	RD	45,76 [31,69; 59,84], < 0,0001	31,99 [23,29; 40,69], < 0,0001	
Veränderung des POEM	MWD	-8,8 [-10,98; -6,55], < 0,0001	-7,0 [-8,51; -5,57], < 0,0001	
	H´g	-1,246 [-1,560; -0,931]	-1,077 [-1,302; -0,852]	

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
Schlafstörungen				
VAS Schlafstörungen des SCORAD	MWD	-2,3 [-3,18; -1,43], < 0,0001	-1,1 [-1,56; -0,69], < 0,0001	
	H´g	-0,825 [-1,140; -0,510]	-0,591 [-0,820; -0,362]	
EQ-5D VAS				
Veränderung der EQ-5D VAS	MWD	NE	6,2 [2,46; 9,85], 0,0011	
	H´g	NE	0,379 [0,151; 0,606]	
PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a				
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a	MWD	-3,3 [-6,28; -0,36], 0,0280	NE	
	H´g	-0,356 [-0,675; -0,038]	NE	
PROMIS Parent-Proxy Depression 6a				
Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a	MWD	-5,2 [-7,88; -2,52], < 0,0001	NE	
	H´g	-0,619 [-0,938; -0,300]	NE	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
CDLQI				Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
(C)DLQI 0 oder 1	OR	12,34 [2,85; 53,45], 0,0008	3,69 [2,27; 6,01], < 0,0001	
	RR	8,80 [2,20; 35,28], 0,0021	2,55 [1,84; 3,55], < 0,0001	
	RD	26,61 [17,20; 36,02], <0,0001	25,63 [15,35; 35,90], < 0,0001	
(C)DLQI ≥ 6 Punkte	OR	4,62 [2,22; 9,60], <0,0001	2,51 [1,42; 4,45], 0,0016	
	RR	1,63 [1,23, 2,16], 0,0006	1,27 [1,12; 1,44], 0,0002	
	RD	31,65 [16,46; 46,84], <0,0001	17,61 [8,06; 27,17], 0,0013	
Veränderung des (C)DLQI	MWD	-5,5 [-7,20; -3,89], < 0,0001	-3,6 [-4,61; -2,55], < 0,0001	
	H´g	-1,056 [-1,372; -0,741]	-0,792 [-1,020; -0,564]	
Sicherheit[b]				
Gesamtrate aller UE	OR	0,64 [0,32; 1,29], 0,2121	1,31 [0,68; 2,53], 0,4226	Kein größerer oder

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**		**Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens**
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**	
	RR	0,87 [0,72; 1,07], 0,1898	1,04 [0,95; 1,13], 0,3958	geringerer Nutzen
	RD	-9,32 [-23,46; 4,82], 0,1950	3,10 [-4,12; 10,33], 0,3990	
UE nach Schweregrad mild/moderat	OR	0,76 [0,38; 1,51], 0,4297	1,25 [0,73; 2,14], 0,4135	
	RR	0,92 [0,74; 1,13], 0,4157	1,05 [0,94; 1,17], 0,3936	
	RD	-5,93 [-20,43; 8,57], 0,4205	3,81 [-5,05; 12,67], 0,3984	
UE nach Schweregrad schwer	OR	0,05 [0,00; 0,93], 0,0449[a]	0,91 [0,42; 2,01], 0,8210	
	RR	0,10 [0,00; 2,07], 0,0660	0,92 [0,45; 1,89], 0,8213	
	RD	-3,39 [NE; NE], < 0,0001	-0,71 [-6,73; 5,32], 0,8177	
SUE	OR	1,51 [0,15; 15,11], 0,7229	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406	
	RR	1,50 [0,16, 14,33], 0,7234	0,72 [0,24; 2,10], 0,5422	
	RD	0,85 [-3,53; 5,23], 0,7030	-1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068	
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,05 [0,00; 3,18], 0,1573[a]	0,21 [0,05; 0,93], 0,0392	
	RR	0,17 [0,01; 4,06], 0,2127	0,23 [0,05; 0,96], 0,0431	
	RD	-1,69 [NE; NE], < 0,0001	-6,12 [-10,02; -2,22], 0,0022	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,39 [0,51; 3,77], 0,5215	1,85 [1,10; 3,12], 0,0204	
	RR	1,33 [0,55; 3,25], 0,5247	1,63 [1,09; 2,43], 0,0176	
	RD	3,39 [-6,56; 13,34], 0,5022	10,17 [0,96; 19,38], 0,0305	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	-	1,97 [1,01; 3,86], 0,0470	

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens
		AD-1652 Woche 16	CHRONOS Woche 52	
	RR	-	1,83 [1,02; 3,31], 0,0444	
	RD	-	6,61 [-0,64; 13,86], 0,0704	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	0,33 [0,14; 0,77], 0,0106	0,61 [0,31; 1,18], 0,1416	
	RR	0,40 [0,20; 0,80], 0,0102	0,65 [0,36; 1,17], 0,1492	
	RD	-15,25 [-27,72; -2,79], 0,0167	-5,92 [-13,08; 1,25], 0,1052	
PT: Asthma	OR	-	0,74 [0,27; 2,04], 0,5626	
	RR	-	0,75 [0,29; 1,98], 0,5642	
	RD	-	-1,49 [-6,20; 3,22], 0,5355	
PT: Husten	OR	0,13 [0,03; 0,64], 0,0130	-	
	RR	0,14 [0,03; 0,67], 0,0142	-	
	RD	-10,17 [-18,80; -1,54], 0,0212	-	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[c]	OR	1,59 [0,59; 4,27], 0,3560	0,36 [0,23; 0,57], < 0,0001	
	RR	1,50 [0,62; 3,60], 0,3620	0,55 [0,41; 0,75], 0,0001	
	RD	5,08 [-5,06; 15,23], 0,3241	-24,29 [-34,49; -14,08], < 0,0001	
PT: Dermatitis atopisch	OR	-	0,29 [0,17; 0,48], < 0,0001	
	RR	-	0,43 [0,29; 0,63], < 0,0001	
	RD	-	-26,67 [-35,98; -17,35], < 0,0001	
SOC: Augenerkrankungen	OR	-	2,71 [1,61; 4,56], 0,0002	
	RR	-	2,20 [1,47; 3,28], 0,0001	

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz-nutzens
		AD-1652 Woche 16	CHRONOS Woche 52	
	RD	-	16,35 [6,96; 25,74], 0,0007	
PT: Konjunktivitis allergisch	OR	-	2,45 [1,11; 5,42], 0,0273	
	RR	-	2,29 [1,10; 4,75], 0,0260	
	RD	-	6,15 [-0,15; 12,45], 0,0558	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR	0,30 [0,10; 0,89], 0,0300	0,71 [0,34; 1,47], 0,3547	
	RR	0,33 [0,12; 0,90], 0,0301	0,73 [0,38; 1,42], 0,3595	
	RD	-10,17 [-20,23; -0,11], 0,0477	-3,29 [-9,80; 3,22], 0,3208	

-: Nicht aufgetreten
a: Peto Odds Ratio
b: Für UESI und UE nach SOC und PT ohne signifikante Effektmodifikatoren siehe Tabelle 4-111
c: Enthält das erkrankungsbezogene UE „atopische Dermatitis“
CDLQI: Children´s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht ermittelt; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Für die Mortalität kann weder ein größerer noch geringerer Nutzen abgeleitet werden, da sich keine Todesfälle ereigneten.

Morbidität

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Morbidität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dupilumab bei Kindern. 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

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dupilumab bei Kindern. Hier zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Rahmen einer für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Sicherheit

Für die Sicherheit kann weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen abgeleitet werden.

In den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, sowie den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führen, zeigt sich bei der Erwachsenenstudie CHRONOS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Einzelne unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT zeigen bei der Erwachsenenstudie CHRONOS statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten der Therapie mit Dupilumab (Augenerkrankungen [PT Konjunktivitis allergisch], allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [PT Reaktion an der Injektionsstelle]) und zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes [PT Dermatitis atopisch]). In der Zulassungsstudie AD-1652 zeigten ausschließlich unerwünschte Ereignisse nach SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PT Husten) und Erkrankungen des Nervensystems statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Dupilumab (alle Effektschätzer). Diese Endpunkte sind allerdings der Kategorie nicht schwerer bzw. nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zuzuordnen, weshalb in der Gesamtschau kein Nutzen oder Schaden abgeleitet wird.

Subgruppenanalysen

Sowohl die in der Zulassungsstudie AD-1652, als auch in der Erwachsenenstudie CHRONOS durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten keine endpunktübergreifende signifikante Effektmodifikation. Dies unterstützt den in Abschnitt 4.2.5.2.1.2 beschriebenen Evidenztransfer aus der Gesamtpopulation der Erwachsenenstudie CHRONOS. Untersuchungen einzelner signifikanter Interaktionsterme weisen stets gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulationen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtschau des Zusatznutzens für Dupilumab

In der Gesamtschau des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens mit einem beträchtlichen Ausmaß des Zusatznutzens.

In der Erwachsenenstudie CHRONOS zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede zu Woche 52 (siehe Tabelle 4-110). Bezüglich Sicherheit lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen ableiten. Die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab werden daher nicht in Frage gestellt. Die in der Erwachsenenstudie CHRONOS beschriebenen Effekte werden auch bei Kindern beobachtet und können auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden. In der Zulassungsstudie AD-1652 zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenso signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede bei Kindern und weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen bzgl. Sicherheit (siehe Tabelle 4-110). Die offene Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt die langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab und die gute Verträglichkeit bei Kindern [4]. Es gibt keine Anhaltspunkte, die auf einen Wirksamkeitsverlust oder auf eine Verschlechterung der Verträglichkeit von Dupilumab bei Kindern nach Woche 16 hindeuten. Für die Kontrollgruppe gibt es weder eine medizinische Rationale noch sonstige Anhaltspunkte für eine Wirksamkeitsveränderung derart, dass nach Woche 16 kein signifikanter Behandlungsunterschied mehr zu erwarten wäre bzw. für eine derartige Verbesserung der Verträglichkeit, dass nach Woche 16 ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab zu erwarten wäre.

Gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 [22] wurde durch den PDCO ein für die klinische Prüfung bei Kindern als adäquat betrachtetes Studienprogramm im PIP festgelegt [23]. 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 Kindern an. Die Evidenz wird zudem durch die Daten aus der einarmigen Verlängerungsstudie gestützt [4].

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 [5]. Der Wirkmechanismus von Dupilumab, das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis und die zVT sind bei Erwachsenen und Kindern vergleichbar. Zu Woche 16 zeigen sich zwischen der Erwachsenenstudie CHRONOS und der Zulassungsstudie AD-1652 zudem vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten. Die Ergebnisse der Erwachsenenstudie CHRONOS können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden. In der Gesamtschau wird daher ein beträchtlicher Zusatznutzen bei Kindern abgeleitet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Zulassungsstudie AD-1652 und Erwachsenenstudie CHRONOS auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Tabelle 4-111: Weitere unerwünschte Ereignisse (UESI und UE nach SOC und PT) ohne signifikante Behandlungsunterschiede

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Systemische oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	OR	4,48 [0,07; 286,49], 0,4795	NE
	RR	1,51 [0,06; 36,57], 0,7980	NE
	RD	0,85 [NE; NE], < 0,0001	NE
Schwere Infektionen	OR	0,05 [0,00; 3,18], 0,1573	0,26 [0,03; 1,91], 0,1843[a]
	RR	0,17 [0,01; 4,06], 0,2127	0,26 [0,01; 4,64], 0,3211
	RD	-1,69 [NE; NE], <0,0001	-1,59 [NE; NE], < 0,0001
Helmintische Infektionen	OR	4,48 [0,07; 286,49], 0,4795	NE
	RR	1,51 [0,06; 36,57], 0,7980	NE
	RD	0,85 [NE; NE], <0,0001	NE
Akute allergische Reaktionen	OR	NE	1,48 [0,11; 19,69], 0,7677[a]
	RR	NE	1,43 [0,13; 15,74], 0,7687
	RD	NE	0,27 [-1,71; 2,26], 0,7861
Mycosis Fungoides	OR	NE	0,26 [0,00; 22,78], 0,5546[a]
	RR	NE	0,95 [0,04; 23,12], 0,9744
	RD	NE	-0,32 [NE; NE], < 0,0001
Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen	OR	NE	0,95 [0,10; 9,02], 0,9677[a]
	RR	NE	0,95 [0,10; 9,14], 0,9677
	RD	NE	-0,04 [-2,12; 2,04], 0,9674
Infektionen, die länger als zwei Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden	OR	NE	0,54 [0,10; 2,98], 0,4805[a]
	RR	NE	0,48 [0,06; 3,94], 0,4916

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**
müssen	RD	NE	-1,00 [-3,33; 1,34], 0,4026
Opportunistische Infektionen	OR	NE	0,51 [0,11; 2,36], 0,3890
	RR	NE	0,52 [0,12; 2,32], 0,3914
	RD	NE	-1,67 [-4,90; 1,55], 0,3083
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR	0,88 [0,38; 2,07], 0,7713	0,75 [0,41; 1,38], 0,3588
	RR	0,90 [0,44; 1,83], 0,7706	0,79 [0,47; 1,32], 0,3646
	RD	-1,69 [-13,34; 9,95], 0,7743	-3,87 [-11,75; 4,01], 0,3352
PT: Diarrhoe	OR	-	0,37 [0,11; 1,23], 0,1039[a]
	RR	-	0,22 [0,03; 1,67], 0,1433
	RD	-	-3,22 [-6,05; -0,39], 0,0260
PT: Übelkeit	OR	-	0,47 [0,10; 2,13], 0,3253
	RR	-	0,48 [0,11; 2,11], 0,3282
	RD	-	-1,99 [-5,27, 1,29], 0,2335
PT: Erbrechen	OR	0,47 [0,14; 1,55], 0,2148	-
	RR	0,50 [0,17; 1,49], 0,2133	-
	RD	-5,08 [-13,82; 3,65], 0,2520	-
PT: Ermüdung	OR	-	0,41 [0,10; 1,60], 0,1982[a]
	RR	-	0,29 [0,04; 2,22], 0,2312
	RD	-	-2,27 [-4,90; 0,37], 0,0916
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	0,69 [0,37; 1,29], 0,2435	1,02 [0,65; 1,58], 0,9411

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**
	RR	0,82 [0,60; 1,13], 0,2313	1,01 [0,84; 1,21], 0,9410
	RD	-9,32 (-24,99; 6,35], 0,2420	0,40 [-10,34; 11,15], 0,9411
PT: Infektion der oberen Atemwege	OR	1,45 [0,49; 4,28], 0,4951	0,98 [0,48; 2,03], 0,9621
	RR	1,40 [0,53; 3,73], 0,4984	0,98 [0,51; 1,89], 0,9621
	RD	3,39 [-5,87; 12,65], 0,4709	-0,16 [-6,70; 6,38], 0,9620
PT: Impetigo	OR	-	0,41 [0,10; 1,60], 0,1982[a]
	RR	-	0,29 [0,04; 2,22], 0,2312
	RD	-	-2,27 [-4,90; 0,37], 0,0916
PT: Grippe	OR	-	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406
	RR	-	0,72 [0,24; 2,10], 0,5422
	RD	-	-1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068
PT: Harnwegsinfektion	OR	-	0,43 [0,10; 1,95], 0,2726
	RR	-	0,44 [0,10; 1,93], 0,2760
	RD	-	-2,31 [-5,64; 1,03], 0,1743
PT: Nasopharyngitis	OR	-	1,20 [0,71; 2,03], 0,4964
	RR	-	1,15 [0,77; 1,74], 0,4926
	RD	-	3,04 [-5,96; 12,05], 0,5066
PT: Kopfschmerzen	OR	-	0,74 [0,27; 2,04], 0,5626
	RR	-	0,75 [0,29; 1,98], 0,5642
	RD	-	-1,49 [-6,20; 3,22], 0,5355

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**
PT: Schmerzen im Oropharynx	OR	-	0,71 [0,20; 2,57], 0,5984
	RR	-	0,72 [0,21; 2,50], 0,5995
	RD	-	-1,08 [-4,80; 2,63], 0,5674
PT: Urtikaria	OR	-	0,41 [0,10; 1,60], 0,1982[a]
	RR	-	0,29 [0,04; 2,22], 0,2312
	RD	-	-2,27 [-4,90; 0,37], 0,0916
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	OR	-	1,46 [0,53; 3,99], 0,4636
	RR	-	1,43 [0,55; 3,73], 0,4620
	RD	-	1,65 [-3,11; 6,40], 0,4968
SOC: Verletzung, Vergiftung, Komplikation bei einem Eingriff	OR	-	0,60 [0,29; 1,24], 0,1666
	RR	-	0,64 [0,33; 1,20], 0,1736
	RD	-	-5,19 [-11,83; 1,44], 0,1247
SOC: Untersuchungen	OR	-	0,89 [0,45; 1,78], 0,7466
	RR	-	0,90 [0,49; 1,67], 0,7474
	RD	-	-1,15 [-8,02; 5,71], 0,7412
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	OR	-	0,97 [0,53; 1,77], 0,9175
	RR	-	0,97 [0,59; 1,62], 0,9176
	RD	-	-0,42 [-8,31; 7,47], 0,9170
PT: Arthralgie	OR	-	0,95 [0,34; 2,69], 0,9265
	RR	-	0,95 [0,35; 2,57], 0,9266
	RD	-	-0,22 [-4,78; 4,34],

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**
			0,9257
PT: Rückenschmerzen	OR	-	0,51 [0,11; 2,36], 0,3890
	RR	-	0,52 [0,12; 2,32], 0,3914
	RD	-	-1,67 [-4,90; 1,55], 0,3083
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	OR	-	1,45 [0,48; 4,36], 0,5050
	RR	-	1,43 [0,50; 4,11], 0,5038
	RD	-	1,37 [-2,99; 5,73], 0,5369
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	OR	-	1,47 [0,64; 3,38], 0,3640
	RR	-	1,43 [0,66; 3,10], 0,3615
	RD	-	2,47 [-3,28; 8,21], 0,3989
SOC: Gefäßerkrankungen	OR	-	1,45 [0,48; 4,36], 0,5050
	RR	-	1,43 [0,50; 4,11], 0,5038
	RD	-	1,37 [-2,99; 5,73], 0,5369
Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer nach SOC/PT			
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	OR	-	0,88 [0,28; 2,76], 0,8214
	RR	-	0,88 [0,29; 2,65], 0,8216
	RD	-	-0,49 [-4,63; 3,65], 0,8160
PT: Dermatitis atopisch	OR	-	1,04 [0,32; 3,36], 0,9437
	RR	-	1,04 [0,34; 3,21], 0,9437
	RD	-	0,14 [-3,91; 4,20], 0,9443

-: Nicht aufgetreten
a: Peto Odds Ratio
NE: Nicht ermittelt; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz;

Endpunkt RCT		**Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe**	
		AD-1652 Woche 16	**CHRONOS Woche 52**
RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			

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 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Kinder von 6 bis 11 Jahren mit 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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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[20]) 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 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. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 09.12.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-310 Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis.
4. European Medicines Agency (EMA) (2020): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent.
5. 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.
6. 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; 118:152-69.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 11.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. (2014): Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Part 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol; 70(2):338-51.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): 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 - R668-AD-1652 Clinical Study Protocol.
16. 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.
17. 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/.
18. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, et al. (2020): Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. [Zugriff: 07.08.2020]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027l_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf.
19. 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.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-147 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatits.
21. Siegfried EC, Jaworski JC, Eichenfield LF, Paller A, Hebert AA, Simpson EL, et al. (2018): Developing drugs for treatment of atopic dermatitis in children (>/=3 months to <18 years of age): Draft guidance for industry. Pediatr Dermatol; 35(3):303-22.
22. 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.
23. European Medicines Agency (EMA) (2019): P/0374/2019: EMA decision of 22 November 2019 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for dupilumab (Dupixent). [Zugriff: 02.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0374/2019-ema-decision-22-

november-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en-0.pdf.

24. 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: 21.08.2020]. 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.
25. Bundesministerium für Gesundheit (2017): Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/kam/kam-sichereAM.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
26. 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.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen), IQWiG-Berichte - Nr. 847. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf.
28. 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.
29. European Medicines Agency (EMA) (2018): Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. [Zugriff: 02.04.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib (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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. sanofi-aventis groupe (2016): Briefing Book for Patient-Reported Outcome Instruments Included in the Phase 3 Clinical Trial of Dupilumab: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS); Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); Dermatology Life Quality Index (DLQI); Hospital Anxiety And Depression Scale (HADS).
39. 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: Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS); Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); Children's Dermatology Life Quality Index (DLQI).
40. sanofi-aventis groupe (2019): Briefing Book for Patient-Reported Outcome Assessments Included in the Phase 3 Clinical Trial of Dupilumab in Children ≥ 6 to < 12 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis: Worst Itch Scale; Patient-Oriented Eczema Measure (POEM); Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI); Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Parent-Proxy Anxiety and Depressive Symptoms Short Forms; Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFI).
41. Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) (2020): Core Outcomes for trials. [Zugriff: 26.03.2020]. URL: http://www.homeforeczema.org/research/index.aspx.
42. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. (2017): Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. Acta Derm Venereol; 97(6):759-60.
43. European Task Force on Atopic Dermatitis (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.
44. Charman C, Williams H (2000): Outcome measures of disease severity in atopic eczema. Arch Dermatol; 136(6):763-9.
45. 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).
46. 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.

47. 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.
48. 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.
49. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS, et al. (2017): Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. British Journal of Dermatology; 176(4):979-84.
50. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC (2013): Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. British Journal of Dermatology; 169(6):1326-32.
51. 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.
52. Howells L, Ratib S, Chalmers JR, Bradshaw L, Thomas KS (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.
53. 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.
54. 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.
55. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA (2006): The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. Health and quality of life outcomes; 4(1):71.
56. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard A-S, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP (2018): Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology; 79(3):448-56.e30.
57. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, et al. (2018): Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. Allergy; 73(1):214-20.
58. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, et al. (2007): The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. Medical care; 45(5 Suppl 1):S3-s11.
59. Irwin DE, Stucky B, Langer MM, Thissen D, DeWitt EM, Lai J-S, et al. (2010): An item response analysis of the pediatric PROMIS anxiety and depressive symptoms scales. Qual Life Res; 19(4):595-607.
60. Irwin DE, Stucky BD, Thissen D, DeWitt EM, Lai JS, Yeatts K, et al. (2010): Sampling plan and patient characteristics of the PROMIS pediatrics large-scale survey. Qual Life Res; 19(4):585-94.
61. Varni JW, Magnus B, Stucky BD, Liu Y, Quinn H, Thissen D, et al. (2014): Psychometric properties of the PROMIS (R) pediatric scales: precision, stability, and

comparison of different scoring and administration options. Qual Life Res; 23(4):1233-43.
62. Quinn H, Thissen D, Liu Y, Magnus B, Lai J-S, Amtmann D, et al. (2014): Using item response theory to enrich and expand the PROMIS(R) pediatric self report banks. Health and quality of life outcomes; 12:160.
63. DeWalt DA, Gross HE, Gipson DS, Selewski DT, DeWitt EM, Dampier CD, et al. (2015): PROMIS(R) pediatric self-report scales distinguish subgroups of children within and across six common pediatric chronic health conditions. Qual Life Res; 24(9):2195-208.
64. Arvanitis M, DeWalt DA, Martin CF, Long MD, Chen W, Jaeger B, et al. (2016): Patient-Reported Outcomes Measurement Information System in Children with Crohn's Disease. The Journal of pediatrics; 174:153-9.e2.
65. Selewski DT, Troost JP, Cummings D, Massengill SF, Gbadegesin RA, Greenbaum LA, et al. (2017): Responsiveness of the PROMIS(R) measures to changes in disease status among pediatric nephrotic syndrome patients: a Midwest pediatric nephrology consortium study. Health and quality of life outcomes; 15(1):166.
66. Northwestern University (2019): List of Pediatric Measures. [Zugriff: 29.11.2019]. URL: http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis/intro-to-promis/list-of-pediatric-measures.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Investig Dermatol Symp Proc; 9(2):169-80.
72. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY (2008): The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. British Journal of Dermatology; 159(5):997-1035.
73. Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoib Y, et al. (2001): The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology; 44(1):S65-S72.
74. Holm JG, Agner T, Clausen M-L, Thomsen SF (2016): Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 30(10):1760-7.
75. 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.
76. Basra MKA, 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.

77. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2019): 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 - R668-AD-1652 Clinical Study Report.
78. Weyne J, Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Prens E, Asbell P, Sierka D, et al. (2020): Patient-Reported Ocular Disorders and Symptoms in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Screening and Baseline Survey Data from a Clinical Trial. Dermatology and Therapy; 10:1415-21.
79. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. (2020): Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. Journal of the American Academy of Dermatology; 83(5):1282-93.
80. Merola JF, Sidbury R, Wollenberg A, Chen Z, Zhang A, Shumel B, et al. (2020): Dupilumab prevents flares in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a 52-week randomized controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol:Pre-proof doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.003.
81. 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. The Lancet; 389(10086):2287-303.
82. 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02260986). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986
83. 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03345914). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345914
84. 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 - ClinicalTrials.gov Study Results (NCT02260986). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260986?view=results
85. 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 - ICTRP (NCT02260986). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986
86. Inc. RP (2017): R668-AD-1224 - Clinical Trial Results: 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). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003254-24/results

87. 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 - ClinicalTrials.gov (2013-003254-24). [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off
88. Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1652 - 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 Study Results (NCT03345914). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03345914
89. Regeneron Pharmaceuticals (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 - ICTRP (NCT03345914). Stand des Eintrags: 25.11.2019. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345914
90. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2020): R668-AD-1652 - Clinical Trial Results: 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). Stand des Eintrags: 14.08.2020. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004997-16/results
91. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2016): 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 (2016-004997-16). [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/Gate?accessid=pharmnetclinicaltrials_off
92. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupilumab (Dupixent®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf.
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis), IQWiG-Berichte - Nr. 601. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf.
94. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Dupilumab (Dupixent®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 C. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3302/2019-08-28_Modul4C_Dupilumab.pdf.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Addendum zum Auftrag A19-75 - Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen), IQWiG-Berichte - Nr. 874. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3411/2020-02-20_Addendum-IQWiG_Dupilumab_nAWG_D-483.pdf.
96. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2016): 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).

97. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M (2013): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3254/28jWMa04ZjppM.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
98. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: http://www.fachinfo.de.
99. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G (2016): Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. The Journal of dermatological treatment; 27(6):568-76.
100. Food and Drug Administration (FDA) (2006): FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-approves-updated-labeling-boxed-warning-and-medication-guide-two-eczema-drugs-elidel-and.
101. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK (2015): Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev; 2015(7):CD009864.
102. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, et al. (2007): Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. Allergy; 62(2):184-9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] 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	22.10.2020
Zeitsegment	1974 bis 21. Oktober 2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [26] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	154543
2	exp neurodermatitis/	2676
3	exp eczema/	26735
4	neurodermatit*.mp.	2578
5	dermatit*.mp.	130766
6	eczema.mp.	40764
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	19
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	176587
9	dupilumab.mp.	2088
10	exp dupilumab/	1976
11	dupixent.mp.	85
12	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	35
13	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	25
14	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	2098
15	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1850612
16	8 AND 14 AND 15	329

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22.10.2020
Zeitsegment	1946 bis 21. Oktober 2020
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [26] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	104432
2	exp neurodermatitis/	1535
3	exp eczema/	11260
4	neurodermatit*.mp.	1729
5	dermatit*.mp.	93715
6	eczema.mp.	21789
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	67
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	130230
9	dupilumab.mp.	878
10	dupixent.mp.	31
11	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	6
12	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	3
13	9 OR 10 OR 11 OR 12	879
14	randomi#ed controlled trial.pt. OR randomi#ed.mp. OR placebo.mp.	960399
15	8 AND 13 AND 14	92

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	22.10.2020	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	MeSH descriptor: [Neurodermatitis] explode all trees	70
#2	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees	1778
#3	MeSH descriptor: [Eczema] explode all trees	1049
#4	Neurodermatit*	149
#5	dermatit*	8571
#6	eczema	3833
#7	(besnier* prurig* or prurig* besnier*)	18
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10307
#9	dupilumab	380
#10	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668)	48
#11	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893)	48
#12	Dupixent	13
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	393
#14	#8 AND #13	241
	davon Trials	234

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.10.2020 (Expert Search)
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent [Other Terms]
Treffer	**114**
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.10.2020
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent
Treffer	**189**
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.10.2020
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent
Treffer	**371 (160 records for trials)**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT

Nummer	Referenz	Titel	Ausschluss-grund
1	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
2	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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-114 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT04550962	Sanofi (2020): OBS16688 - PRospEctiVe charactErization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reaL World Setting - ClinicalTrials.gov (NCT04550962). Stand des Eintrags: 16.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04550962	A1
2	NCT04447417	Sanofi (2020): LPS15991 U1111-1244-1409 (Other Identifier: UTN) - Open Label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04447417). Stand des Eintrags: 14.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04447417	A3
3	NCT04512339	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema With Inadequate Response or Intolerance to Alitretinoin - ClinicalTrials.gov (NCT04512339). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04512339	A1
4	NCT04442269	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-ABPA-1923 2019-002619-24 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - ClinicalTrials.gov (NCT04442269). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442269	A1
5	NCT04394351	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-EE-1877 2019-003078-24 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT04394351). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04394351	
6	NCT04502862	Sanofi (2020): LPS16677 2020-001217-20 (EudraCT Number) U1111-1249-6054 (Other Identifier: UTN) - A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study of the Effect of Dupilumab on Sleep Disturbance in Patients With Uncontrolled Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04502862). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04502862	A1
7	NCT04417894	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1924 2019-003088-22 (EudraCT Number) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04417894). Stand des Eintrags: 14.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04417894	A1
8	NCT04287621	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AS-1885 - Registry of Asthma Patients Initiating DUPIXENTÂ® (RAPID) - ClinicalTrials.gov (NCT04287621). Stand des Eintrags: 30.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287621	A1
9	NCT04287608	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1884 - Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENTÂ® Treatment for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04287608). Stand des Eintrags: 14.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287608	A5
10	NCT04256759	Mayo Clinic (2020): 19-002757 - Dupilumab for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Hepatic Pruritus: an Open-Label, Single-Arm, Exploratory Study - ClinicalTrials.gov (NCT04256759). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04256759	A1
11	NCT04596189	Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM) (2020): CE20.201 - Anti-IL4/IL13 Therapy With Dupilumab for Prevention of Refractory Chronic Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery for CRSwNP - ClinicalTrials.gov (NCT04596189). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04596189	A1
12	NCT04203797	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AS-1903 2019-002742-20 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients With Moderate-to-Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04203797). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04203797	A1
13	NCT04442256	Medical University of Vienna (2020): 2019-004889-18 - Effect of Dupilumab on ASS Intolerance and Its Mechanisms in Patients With Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - ClinicalTrials.gov (NCT04442256). Stand des	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442256	
14	NCT04033367	Sanofi (2019): LPS15497 2018-004705-26 (EudraCT Number) U1111-1223-4147 (Other Identifier: UTN) - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Dupilumab on Sleep in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD) - ClinicalTrials.gov (NCT04033367). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04033367	A7
15	NCT04173442	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1639 - Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy in North America - ClinicalTrials.gov (NCT04173442). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04173442	A5
16	NCT04358224	Jonathan A. Bernstein, MD (2020): R668-AD-1830 - The Utility of Functionally Relevant Signature Genes in Assessing the Clinical Outcomes of Dupilumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04358224). Stand des Eintrags: 09.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04358224	A5
17	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DupixentÂ® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03992417). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992417	A5
18	NCT04362501	Johns Hopkins University (2020): IRB00229130 - Efficacy of Dupilumab for Patients With Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps (CRSsNP): a Randomized Double Blind Placebo Controlled Phase II Study - ClinicalTrials.gov (NCT04362501). Stand des Eintrags: 18.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04362501	A1
19	NCT04296864	Andover Eye Associates (2020): 18-290-0002 - A Multi-Center, Double-Masked, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients With Atopic Keratoconjunctivitis (AKC) - ClinicalTrials.gov (NCT04296864). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04296864	A3
20	NCT04400318	Sanofi (2020): LPS15834 U1111-1238-4679 (Other Identifier: UTN) - Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Inflammation Through Assessments of Lung Function, Mucus Plugging and Other Lung Imaging Parameters in Patients With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04400318). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04400318	A1
21	NCT04502966	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2020): DAIT ITN084AD NIAID CRMS ID#: 38629 (Other Identifier: DAIT NIAID) 2018-003456-20 (	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		EudraCT Number) - Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy Plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis (ITN084AD) - ClinicalTrials.gov (NCT04502966). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04502966	
22	NCT04520308	Eric Simpson (2020): STUDY00021061 - Effects of Interleukin (IL)-4/IL-13 Blockade on the Structure and Function of Cutaneous Sensory Nerves: An Open-label, Single-arm Longitudinal Study With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT04520308). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04520308	A5
23	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: 14.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03886493	A1
24	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: 18.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793608	A1
25	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: 08.11.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03936335	A5
26	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: 25.02.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03912259	A6
27	NCT04200755	University of Cologne (2019): Uni-Koeln-3815 2019-002036-90 (EudraCT Number) - A Randomized, Placebo-controlled Phase IIa Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Dupilumab in Localized Scleroderma - ClinicalTrials.gov (NCT04200755). Stand des Eintrags: 20.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04200755	A1
28	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	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		des Eintrags: 09.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620747	
29	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: 11.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03675022	A1
30	NCT04600362	Technische UniversitÃ¤t MÃ¼nchen (2020): SGZ-2018-12012 - An Investigator-initiated, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Dupilumab to Demonstrate Efficacy in Subjects With Nummular Eczema - ClinicalTrials.gov (NCT04600362). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04600362	A1
31	NCT04456673	Sanofi (2020): EFC15805 2018-001954-91 (EudraCT Number) U1111-1211-8837 (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 (NCT04456673). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04456673	A1
32	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: 16.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03667014	A5
33	NCT04148352	Andrew J Long, PharmD (2019): IRB-52976 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab and Milk Oral Immunotherapy for the Treatment of Patients With Cow's Milk Allergy - ClinicalTrials.gov (NCT04148352). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04148352	A1
34	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: 16.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633617	A1
35	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: 28.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03558997	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
36	NCT04206553	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-BP-1902 2019-003520-20 (EudraCT Number) - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients With Bullous Pemphigoid - ClinicalTrials.gov (NCT04206553). Stand des Eintrags: 09.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04206553	A1
37	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: 06.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03736967	A3
38	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: 17.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03560466	A1
39	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: 29.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03930732	A1
40	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - ClinicalTrials.gov (NCT03411837). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03411837	A5
41	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENTÂ® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03428646). Stand des Eintrags: 23.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03428646	A5
42	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: 22.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293030	A5
43	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 â‰¥6 Months to <6 Years With	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03346434). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434	
44	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 Î²2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03387852). Stand des Eintrags: 18.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387852	A1
45	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: 24.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682770	A1
46	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RÎ±R576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03694158). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694158	A1
47	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, â‰¥6 Years to <12 Years of Age, With Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03345914). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03345914	E
48	NCT04462055	UMC Utrecht (2020): 19-197 - Effectiveness of Dupilumab in Food Allergic Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04462055). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462055	A7
49	NCT04180488	Sanofi (2019): EFC16461 2019-003775-19 (EudraCT Number) U1111-1241-8208 (Other Identifier: UTN) - Master Protocol of Two Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center, Parallel-group Studies of Dupilumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine Treatment in Patients naÃ¯ve to Omalizumab and in Patients Who Are Intolerant or Incomplete Responders to Omalizumab - ClinicalTrials.gov (NCT04180488). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff:	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04180488	
50	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: 11.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02948959	A1
51	NCT03054428	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 â‰¥12 to <18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03054428). Stand des Eintrags: 23.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054428	A6
52	NCT04244006	University Hospital, Toulouse (2020): RC31/19/0045 - A Randomized Double-blinded Pilot Study of the Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Placebo in Patients With Netherton Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT04244006). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04244006	A1
53	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: 29.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03782532	A1
54	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 300 mg Every Other Week, in Patients With Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT02912468). Stand des Eintrags: 25.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912468	A1
55	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-IL4RÎ±) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - ClinicalTrials.gov (NCT03389893). Stand des Eintrags: 09.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03389893	A7
56	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: 26.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03595488	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
57	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: 23.10.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898454	A1
58	NCT04430179	University of South Florida (2020): STUDY000808 - An Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Eosinophilic Chronic Sinusitis Without Nasal Polyposis - ClinicalTrials.gov (NCT04430179). Stand des Eintrags: 17.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04430179	A1
59	NCT04345367	Pfizer (2020): B7451050 2019-004013-13 (EudraCT Number) - A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT04345367). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04345367	A7
60	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: 20.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755649	A6
61	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: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03861455	A1
62	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02647086	A5
63	NCT04022447	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: a Cohort Study From a Nationwide Early Access -	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		ClinicalTrials.gov (NCT04022447). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04022447	
64	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: 31.10.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884842	A1
65	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: 18.01.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03112577	A1
66	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: 22.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03678545	A1
67	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03935971). Stand des Eintrags: 18.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03935971	A1
68	NCT02612454	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1434 2015-001396-40 (EudraCT Number) - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients â‰¥6 Months to <18 Years of Age With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02612454). Stand des Eintrags: 22.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454	A5
69	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT03983460). Stand des Eintrags: 24.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460	A7
70	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: 01.10.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02528214	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
71	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged â‰¥6 to <18 Years With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02407756). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407756	A3
72	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414854	A1
73	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: 11.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02395133	A3
74	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: 28.02.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379052	A1
75	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: 07.08.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749135	A1
76	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: 02.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277769	A6
77	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986	E

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
78	NCT04276623	UMC Utrecht (2020): 18/537 - Identifying Atopic Dermatitis Patients at Risk for Developing Conjunctivitis During Dupilumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04276623). Stand des Eintrags: 06.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04276623	A5
79	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277743	A6
80	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: 07.08.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749148	A1
81	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: 07.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210780	A2
82	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: 17.10.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02134028	A1
83	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: 24.04.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03359356	A3
84	NCT04202679	Sanofi (2019): EFC16460 2019-003801-90 U1111-1241-8174 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT04202679). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04202679	A1
85	NCT04183335	Sanofi (2019): EFC16459 2019-003774-41 (EudraCT Number) U1111-1241-8153 (Other Identifier: UTN) - A	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT04183335). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04183335	
86	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573233	A1
87	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: 30.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A3
88	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): NONE - Dupilumab Compassionate Use Study - ClinicalTrials.gov (NCT03020810). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03020810	A1
89	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: 09.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949311	A5
90	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01920893	A1
91	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01859988	A3
92	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-	A6

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		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: 18.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01979016	
93	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01854047	A1
94	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01639040	A2
95	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01548404	A2
96	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537653	A6
97	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537640	A6
98	NCT01484600	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-HV-1108 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT01484600). Stand des Eintrags: 14.03.2012. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484600	A4
99	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

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01385657). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01385657	
100	NCT04066998	Centre Hospitalier Universitaire de Besancon (2019): P/2019/424 - Cytokine Profile of Conjunctivitis, Performed Through Tears Analysis Among Patients Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT04066998). Stand des Eintrags: 18.11.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04066998	A5
101	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01312961	A1
102	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050151	A3
103	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01259323	A6
104	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: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01015027	A1
105	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: 22.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
106	NCT04380038	University of Virginia (2020): HSR200039 - Viral Infection in Asthma (VIA) Study - ClinicalTrials.gov (NCT04380038). Stand des Eintrags: 08.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04380038	A1
107	NCT04306965	Tufts Medical Center (2020): 13305 - Apremilast 30 mg BID Combined With Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04306965). Stand des Eintrags: 25.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04306965	A5
108	NCT03679676	Stanford University (2018): IRB-47935 - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT03679676). Stand des Eintrags: 12.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03679676	A1
109	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Prospective, Observational Data Collection Regarding the Use of New Systemic Treatment Options in Patients With Atopic Diseases in Daily Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03549416). Stand des Eintrags: 16.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A5
110	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: 09.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693	A5
111	NCT04195698	AbbVie (2019): M19-850 2019-001227-12 (EudraCT Number) - A Phase 3b, Open-Label Treatment Extension Study of Upadacitinib For the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Completed Treatment in Study M16-046 - ClinicalTrials.gov (NCT04195698). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04195698	A5
112	NCT03057860	Technische UniversitÃ¤t 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: 24.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03057860	A5
113	NCT04462224	National Jewish Health (2020): HS-3476 - Improving Control Measures and Revolutionizing Asthma Care Using mHealth - ClinicalTrials.gov (NCT04462224). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462224	A1
114	NCT04324866	Universita di Verona (2020): Gisondi 4 - Prevalence and Incidence of COVID-19 Infection in Patients With Chronic Plaque Psoriasis on Immunosuppressant Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04324866). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04324866	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
EU-CTR			
115	2017-003317-25	Sanofi-aventis recherche & dÃ©veloppement (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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A1
116	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001543-30	A3
117	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	A1
118	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A1
119	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000844-25	A1
120	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et dÃ©veloppement (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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A1
121	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: 26.10.2020]. URL:	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	
122	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et dÃ©veloppement (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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	A1
123	2017-003289-29	Sanofi-aventis recherche & dÃ©veloppement (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 Î²2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - EU-CTR (2017-003289-29). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	A1
124	2016-001607-23	Sanofi-Aventis Recherche & DÃ©veloppement (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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	A1
125	2019-002619-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2020): R668-ABPA-1923 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - EU-CTR (2019-002619-24). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002619-24	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 300 mg Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - EU-CTR (2015-003101-42). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1
127	2017-001262-25	CharitÃ© - UniversitÃ¤tsmedizin Berlin Klinik fÃ¼r 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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001262-25	A1
128	2019-002742-20	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2020): R668-AS-1903 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Exercise Capacity in Patients with Moderate-to-Severe Asthma - EU-CTR (2019-002742-20). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002742-20	
129	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - EU-CTR (2019-004647-74). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004647-74	A1
130	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1
131	2019-003801-90	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2019): EFC16460 - A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on topical prescription therapies or when those therapies are not advisable - EU-CTR (2019-003801-90). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90	A1
132	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1
133	2019-003775-19	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2020): EFC16461 - Master protocol of two randomized, double-blind, placebo controlled, multi center, parallel-group studies of dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic despite the use of H1 antihistamine treatment in patients naÃ¯ve to omalizumab and in patients who are intolerant or incomplete responders to omalizumab - EU-CTR (2019-003775-19). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003775-19	A1
134	2019-003520-20	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2020): R668-BP-1902 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients with Bullous Pemphigoid - EU-CTR (2019-003520-20). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003520-20	A1
135	2019-001220-35	CHU de Toulouse (2019): RC31-19-0045 - A randomized double-blinded pilot study of the efficacy and safety of	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		dupilumab versus placebo in patients with Netherton syndrome - EU-CTR (2019-001220-35). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001220-35	
136	2020-001217-20	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16677 - A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of the effect of dupilumab on sleep disturbance in patients with uncontrolled persistent asthma - EU-CTR (2020-001217-20). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001217-20	A1
137	2019-003088-22	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2020): R668-AD-1924 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis - EU-CTR (2019-003088-22). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003088-22	A1
138	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28	A1
139	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et dÃ©veloppement (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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1
140	2017-004458-41	CharitÃ© - UniversitÃ¤tsmedizin Berlin Klinik fÃ¼r 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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004458-41	A1
141	2019-001561-32	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in adults with severe chronic hand eczema with an inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof of concept efficacy study - EU-CTR (2019-001561-32). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001561-32	A1
142	2018-001954-91	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2020): EFC15805 - A Randomized, Double-blind, Placebo-	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		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 (2018-001954-91). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001954-91	
143	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1
144	2019-003078-24	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-EE-1877 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - EU-CTR (2019-003078-24). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003078-24	A1
145	2020-001518-40	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16764 - Open-label exploratory study to evaluate the effect of dupilumab on skin barrier function in pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis - EU-CTR (2020-001518-40). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001518-40	A7
146	2018-004705-26	Sanofi Aventis Groupe (2020): LPS15497 - A randomized double blind placebo controlled study evaluating the effect of dupilumab on sleep in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis - EU-CTR (2018-004705-26). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004705-26	A7
147	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A7
148	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	A3
149	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 â‰¥6 months to <18	A3

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		years of age with atopic dermatitis - EU-CTR (2015-001396-40). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	
150	2019-004013-13	Pfizer Inc. (2020): B7451050 - ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2019-004013-13). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004013-13	A7
151	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 â‰¥6 months to <6 years with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-000955-28). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	A1
152	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A7
153	2019-002036-90	University of Cologne (2019): Uni-Koeln-3815 - A randomized, placebo-controlled phase IIa clinical trial to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous Dupilumab in localized scleroderma - EU-CTR (2019-002036-90). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002036-90	A1
154	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 â‰¥6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-004997-16). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	E
155	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21	A7

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
156	2018-003456-20	Division of Allergy, Immunology, and Transplantation; National Institute of Allergy and Infectious Disease (2019): ITN084AD - Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis. - EU-CTR (2018-003456-20). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003456-20	A1
157	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 â‰¥6 to <18 Years With Atopic Dermatitis - EU-CTR (2014-003263-37). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A3
158	2020-001257-51	Rigshospitalet (2020): 220322020 - A multicenter parallel-group open randomized clinical trial - EU-CTR (2020-001257-51). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001257-51	A1
159	2004-004434-14	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2005): FFR103184 - adolescent subjects with seasonal allergic rhinitis in Europe - EU-CTR (2004-004434-14). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004434-14	A1
160	2014-004919-36	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05529 - PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) - EU-CTR (2014-004919-36). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004919-36	A1
161	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	A7
162	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A3
163	2014-004918-28	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05528 - SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		(SAR) (Protocol No. P05528) - EU-CTR (2014-004918-28). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004918-28	
164	2014-004920-23	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05583 - PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05583) - EU-CTR (2014-004920-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004920-23	A1
165	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	E
166	2015-004458-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): R668-AD-1526 - Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2015-004458-16). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16	A6
167	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	A6
168	2005-004309-27	Schering Plough Research Institute (2005): P04579 - Cross-Over Study of the Decongestant Effect of Phenylephrine Compared With Placebo and Pseudoephedrine as Active Control in SAR Subjects Exposed to Pollen in the Vienna Challenge Chamber - EU-CTR (2005-004309-27). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004309-27	A1
169	2004-004749-17	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2008): FFR101747 - allergic rhinitis - EU-CTR (2004-004749-17). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004749-17	A1
170	2004-000684-10	Meiji Seika Kaisha, Ltd. (2004): ME3301-12 - A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to investigate the efficacy and safety of three doses of ME3301 in patients with seasonal allergic rhinitis during allergen challenge in the Vienna Challenge Chamber - EU-CTR (2004-000684-10). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000684-10	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
171	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	A6
172	2006-000215-22	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2006): HH3104994 - A randomised, double blind, placebo controlled, two-way crossover, three phase, study, to investigate the trial models, Vienna Challenge Chamber, in and out of season, and Park Study in season and the clinical efficacy of repeat doses of fluticasone propionate in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR). - EU-CTR (2006-000215-22). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000215-22	A1
173	2011-001310-34	Med. Univ. Wien, Univ. Klinik fÃ¼r Innere Med. III (2011): OXY-COUP-PROT1.4 - Female Sexual Dysfunction in the Peri and Postmenopause: Effect of intranasal Oxytocin administration on sexual function and activity - EU-CTR (2011-001310-34). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001310-34	A1
174	2017-004981-85	Cidara Therapeutics Inc. (2019): CD101.IV.3.08-A3.2-DE - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection Versus the Standard Antimicrobial Regimen to Prevent Invasive Fungal Diseases in Adults Undergoing Allogeneic Blood and Marrow Transplantation (The ReSPECT Study) - EU-CTR (2017-004981-85). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004981-85	A1
175	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A6
176	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27	A7
177	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:	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	
178	2005-005003-41	Strakan Pharmaceuticals Ltd (2006): 392MD/15/C - A randomised, active control, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-national study to assess the efficacy, tolerability and safety of the granisetron transdermal delivery system (GTDS) in chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) associated with the administration of moderately or highly emetogenic multi-day chemotherapy. - EU-CTR (2005-005003-41). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005003-41	A7
179	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: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A2
180	2014-004875-21	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05067 - Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05067) - EU-CTR (2014-004875-21). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004875-21	A1
181	2014-004916-12	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05106 - Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05106). - EU-CTR (2014-004916-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004916-12	A1
182	2016-001164-11	GrÃ¼nenthal GmbH (2017): KF7013-03 - Open-label safety trial of intravenous neridronic acid in subjects with complex regional pain syndrome (CRPS) - EU-CTR (2016-001164-11). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001164-11	A1
183	2005-004664-23	SIGMA-TAU (2006): ST 200 DS 05-01 - The role of Acetyl-L-Carnitine in Reflex Sympathetic Dystrophy RDS and in Complex Regional Pain Syndrome CRPS .Pilot clinical trial. - EU-CTR (2005-004664-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004664-23	A1
184	2009-012013-22	FAES FARMA S.A. (2009): BILA-3009/PED - A Multicentre, International, Adaptive, Open-label, Repeated Administration Pharmacokinetic Study of Bilastine in Children from 2 to <12 Years of age with Allergic Rhinoconjunctivitis or Chronic Urticaria - EU-CTR (2009-012013-22). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012013-22	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
185	2011-000045-20	RECORDATI S.p.A (2011): KMD 3213 IT-CL 0376 - Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of LUTS in patients with benign prostatic hyperplasia: a European phase IV clinical study (the Silodosin in Real-life Evaluation study) - EU-CTR (2011-000045-20). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000045-20	A1
186	2007-004007-34	HOVON Foundation (2008): HOVON87MM/NMSG18 - Randomized phase III trial in elderly patients with previously untreated symptomatic Multiple Myeloma comparing MP-Thalidomide (MP-Thal) followed by thalidomide maintenance versus MP-Lenalidomide (MP-Len) followed by maintenance with lenalidomide - EU-CTR (2007-004007-34). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004007-34	A1
187	2012-001222-95	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2012): R727-CL-1112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy - EU-CTR (2012-001222-95). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95	A1
188	2019-001227-12	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M19-850 - A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study - EU-CTR (2019-001227-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12	A7
189	2016-003833-91	GrÃ¼nenthal GmbH (2018): KF7013-02 - Randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the efficacy and safety of intravenous neridronic acid in subjects with complex regional pain syndrome (CRPS) - EU-CTR (2016-003833-91). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003833-91	A1
190	2010-019997-33	Leiden University Medical Center (2010): 2010/03 - Responsiveness to botulinum toxinum type A in complex regional pain syndrome related fixed dystonia - EU-CTR (2010-019997-33). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019997-33	A1
191	2010-024558-12	Aalto-yliopiston KylmÃ¤laboratorion AivotutkimusyksikkÃ¶ (2011): CRPS-1-2011-2014 - CRPS-potilaiden aivomuutosten korjaantuminen hoidon myÃ¶tÃ¤ - EU-CTR (2010-024558-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024558-12	A1
192	2008-002849-23	Sanofi-Aventis Recherche & DÃ©veloppement (2008): EFC10841 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		tolerability of AVE5530 when added to ongoing stable statin therapy at high doses in patients with severe primary hypercholesterolemia - EU-CTR (2008-002849-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002849-23	
193	2014-005107-24	Novartis Vaccines and Diagnostics (2014): V112_06 - Pivotal, Multicenter, Observer-Blind, Randomized Study of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Subunit Vaccine With and Without Adjuvant in Children Ages 6 to <36 Months - EU-CTR (2014-005107-24). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005107-24	A1
194	2014-002625-35	PerioC Ltd (2014): PERIOC_CTP001 - The effect of locally delivered ciclosporin as an adjunct to healing after treatment of periodontal pockets - EU-CTR (2014-002625-35). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002625-35	A1
195	2009-009657-19	Ikaria, Inc. (2009): S201 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of IK-1001 to evaluate safety, population pharmacokinetics and proof-of-concept efficacy for reduction of ischemia-reperfusion mediated cardiac injury in subjects undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. - EU-CTR (2009-009657-19). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009657-19	A1
196	2017-001559-30	Fresenius Kabi Deutschland GmbH (2017): SMKV-013-CP4 - Efficacy of long-term parenteral nutrition with SmofKabivenÂ® E concomitant to chemo- and/or immunotherapy: A prospective, randomised, controlled, open, multicentre, two-stage, adaptive clinical trial in metastatic non-small cell lung cancer - EU-CTR (2017-001559-30). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001559-30	A1
197	2014-004924-23	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P04500 - Efficacy and Safety of Concurrent Administration of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) and Oxymetazoline Nasal Spray Administered Once Daily (QD) vs. Oxymetazoline Twice Daily (BID), Mometasone Furoate QD, and Placebo in the Treatment of Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2014-004924-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004924-23	A1
198	2015-004885-27	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): FFU109045 - A Comparison of Fluticasone Furoate Nasal Spray versus Oral Fexofenadine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2015-004885-27). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004885-27	A1
199	2008-006369-10	BioTech Tools S.A. (2009): BTT-gpASIT003 - Preliminary assessment of the clinical tolerability, safety and	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		immunogenicity of three different doses of grass pollen-derived peptides for oral use in antigen-specific immunotherapy of seasonal allergic rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2008-006369-10). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006369-10	
200	2004-002872-41	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2005): ELR100710 - A Study to Validate Key Therapeutic Targets and Biomarkers during Allergen Exposure in Subjects with Allergic Rhinitis - EU-CTR (2004-002872-41). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002872-41	A1
201	2015-004873-34	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): FFU109047 - Fexofenadine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2015-004873-34). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004873-34	A1
202	2020-001770-30	CHU AMBROISE PARE (2020): 2020COVID-19TCZ - COVID 19: Experimental use of tocilizumab (RoactemraÂ®) in severe SARS-CoV-2 related pneumonia. - EU-CTR (2020-001770-30). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001770-30	A1
203	2015-004238-85	IDIBAPS (2015): SPECT-IRBD - Ictal brain SPECT in the premotor stage of Parkinson disease - EU-CTR (2015-004238-85). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004238-85	A1
204	2013-004747-23	Bionor Pharma ASA (2014): BPC01-001 - An Open Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Effect of Therapeutic HIV-1 Immunization using Vacc-4x + rhuGM-CSF, and HIV-1 Reactivation using Romidepsin, on the Viral Reservoir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults on cART - EU-CTR (2013-004747-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004747-23	A1
205	2017-004616-19	ASIT biotech S.A. (2018): ABT-gpCPT001 - A dose-ranging clinical study to determine the range of grass pollen allergen (gpCPT+) concentrations to be used in a conjunctival provocation test to grade moderate to severe grass pollen allergic rhinoconjunctivitis patients. - EU-CTR (2017-004616-19). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004616-19	A1
206	2017-002490-19	UniversitÃ¤tsklinikum Erlangen (2017): UKER-FECD-RIPA-01 - Prospective single-centre randomized observer-blind placebo-controlled parallel-group phase IIa clinical trial to investigate the safety and efficacy of ripasudil 0.4% eye drops after descemetorhexis in patients with moderate to advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) - EU-CTR (2017-002490-19). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002490-19	A1
207	2014-005634-59	Aarhus University Hospital (2015): TEA-001 - Toll-like receptor 9 enhancement of antiviral immunity in chronic	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		HIV-1 infection: a phase 1b/2a trial (TEACH) - EU-CTR (2014-005634-59). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005634-59	
208	2014-001115-39	Barts Health NHS Trust (2015): GON2014/05 - A phase IV single-blind placebo-controlled cross-over study to investigate the efficacy of greater occipital nerve block with local anaesthetic and steroid in patients with chronic migraine. - EU-CTR (2014-001115-39). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001115-39	A1
209	2005-000411-10	BG-Kliniken Bergmannsheil, Dept. of Pain Management (2006): 4478944789 - Effects of Pregabalin on mechanical hyperalgesia - EPOM - EU-CTR (2005-000411-10). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000411-10	A1
210	2014-001915-37	GrÃ¼nenthal GmbH (2015): KF7013-01 - A randomized, double-blind trial investigating the efficacy and safety of intravenous neridronic acid in subjects with complex regional pain syndrome type I (CRPS-I) - EU-CTR (2014-001915-37). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001915-37	A1
211	2007-007794-23	Justus-Liebig-University (2009): PAINLESS - Prospektive, doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Cross-over Studie zur Wirkung von intravenÃ¶sen Immunglobulinen bei komplex-regionalem Schmerzsyndrom Typ I (M. Sudeck) - EU-CTR (2007-007794-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007794-23	A1
212	2009-010557-12	The Pennine Acute Hospitals NHS Trust (2009): Version1.0/Jan2009 - A Single Blind, Randomised, Cross-over Study to Compare the Efficacy of Lidocaine 5% Plasters(Versatis) versus Pregabalin (Lyrica) in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome, Type 1. - EU-CTR (2009-010557-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010557-12	A1
213	2006-000305-35	MannKind Corporation (2006): MKC-T1-102 - A Prospective, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety in Subjects With Type 2 Diabetes Receiving Subcutaneous Basal Insulin and Prandial Inhalation of TechnosphereÂ®/Insulin Versus Subcutaneous Premixed Insulin Therapy Over a 52-Week Treatment Period and a 4-Week Follow-up - EU-CTR (2006-000305-35). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000305-35	A1
214	2018-003255-38	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2019): MO40597 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF OBINUTUZUMAB SHORT DURATION INFUSION (SDI) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED FOLLICULAR LYMPHOMA - EU-CTR (2018-003255-38). [Zugriff: 26.10.2020]. URL:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38	
215	2004-002971-18	UCB S.A. Pharma Sector (2005): A00391 - A monocenter, double-blind, randomized trial, with two parallel groups comparing the clinical efficacy of levocetirizine 5 mg capsules and desloratadine 5 mg capsules taken once a day over 3 weeks of treatment in adult subjects suffering from seasonal allergic rhinitis (SAR) due to grass pollen - EU-CTR (2004-002971-18). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002971-18	A1
216	2014-004774-42	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): MK-0476-519 - A Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Cross-over Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0476 in Japanese Pediatric Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis. - EU-CTR (2014-004774-42). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004774-42	A1
217	2014-000452-28	Section for Transfusion Medicine, Capitol Region Blood Bank (2014): VIPER-OCTA - Vasculopathic Injury and Plasma as Endothelial Rescue â€“ OCTAplas trial - EU-CTR (2014-000452-28). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000452-28	A1
218	2004-000091-14	GlaxoSmithKline, S.A (2004): FFR102123 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre, Long-Term Study to Evaluate the Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg for 52 Weeks in Adult and Adolescent Subjects with Perennial Allergic Rhinitis - EU-CTR (2004-000091-14). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000091-14	A1
219	2004-004586-14	FAES FARMA S.A. (2005): BILA 1704/RAE - Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and cetirizine 10 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis - EU-CTR (2004-004586-14). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004586-14	A1
220	2013-000966-12	University College London (2019): 12/0419 - Autologous Stem Cells in Achilles Tendinopathy (ASCAT)- A phase II, single centre, proof of concept study - EU-CTR (2013-000966-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000966-12	A1
221	2009-018112-26	Weleda AG (2010): DR-CR-GEN01S02 - Efficacy and tolerability of Citrus/Cydonia comp.Â® 1% solution for injection in patients with grass pollen seasonal allergic rhinitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial - EU-CTR (2009-018112-26). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018112-26	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
222	2006-003004-19	FAES Farma S.A. (2006): BILA-2306/ACC - A randomised, double-blind, four way cross-over, placebo controlled trial to evaluate the clinical efficacy, onset of action and drug activity at 22-26 hours following the drug intake of Bilastne 20 mg vs placebo and in competition to Cetirizine 10 mg, Fexofenadine 120 mg in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in grass pollen sensitized volunteers exposed on 2 consecutive days in the Vienna Challenge Chamber - EU-CTR (2006-003004-19). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003004-19	A1
223	2020-001765-37	Institut CatalÃ dâ€™Oncologia (2020): PROTOCOLO/ICO/COVID20 - Pragmatic clinical trial to evaluate the efficacy of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection in two cohorts: patients with oncohaematological disease and SARS-CoV-2 positive without radiological alteration and sars-cov-2 positive professionals without radiological alteration - EU-CTR (2020-001765-37). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001765-37	A1
224	2015-004184-36	UniversitÃ¤tsklinikum Erlangen (2015): UKER-AN-HS-01 - Prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, single centre phase IIa clinical trial to investigate the safety and tolerability as well as the impact of a substitution of sexual hormones with an estrogen-progestin combination over 10 weeks in addition to in-house psychotherapy on neuro-endocrinological parameters, psychopathology and neuro-psychological performance compared to in-house psychotherapy alone in adult females with anorexia nervosa - EU-CTR (2015-004184-36). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004184-36	A1
225	2018-001165-16	Department of infectious Diseases, Aarhus University Hospital (2018): TITAN-001 - Combining a TLR9 agonist with broadly neutralizing antibodies for reservoir reduction and immunological control of HIV infection: An investigator-initiated randomized, placebo-controlled, phase IIa trial (TITAN) - EU-CTR (2018-001165-16). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001165-16	A1
226	2004-001883-39	Schering Plough Reserach Institute (2004): P02561 - Study to Evaluate the Effect of the Coadministration of SCH 497079 (a Histamine 3 [H3] Receptor Antagonist) Plus Desloratadine on Nasal Congestion in Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis Who Have Been Exposed to Pollen in the Vienna Challenge Chamber (VCC) - EU-CTR (2004-001883-39). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001883-39	A1
227	2016-002974-11	MarÃa Carmen Bravo Laguna (2016): IBU24h-EchoG - Phase III, randomized, multicenter, double-blind clinical trial to evaluate two echo-guided administration regimens of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: impact on intestinal prognosis - EU-CTR (2016-002974-11).	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		[Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002974-11	
228	2015-002234-53	Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital (2016): eCLEAR-001 - (eCLEAR) - EU-CTR (2015-002234-53). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002234-53	A1
229	2008-002795-96	Novartis Pharma Services AG (2008): CBFH772A2201 - A single center, phase I, partially blinded, placebo-controlled, first-in-man study to evaluate the safety, tolerability and Proof of Mechanism (PoM) of a single administration of BFH772 in healthy volunteers, and Proof of Concept (PoC) study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacodynamics of multiple topical administrations of BFH772 in patients with psoriasis - EU-CTR (2008-002795-96). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002795-96	A1
230	2013-002111-10	Dr. Juan MacÃas SÃ¡nchez (2013): STERAL/50410 - Cambios esteatosis hepÃ¡tica debido a cambiar efavirens por RALTEGRAVIR conjunta de dos anÃ¡logos de nucleÃ³sidos en pacientes coinfectados por VIH / VHC,: Estudio Steral - EU-CTR (2013-002111-10). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002111-10	A7
231	2018-002563-25	IDIAP Jordi Gol (2018): IJG-AB4T-2018 - Effectiveness of antitussive, anticholinergic and honey therapy versus usual practice in adults with uncomplicated acute bronchitis [AB4T study] - EU-CTR (2018-002563-25). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002563-25	A1
232	2007-005168-29	SANOFI PASTEUR MSD S.N.C (2008): HXV01C - An Open-label, randomised, controlled, multi-centre study of the immunogenicity and safety of a booster dose of two different Hepatitis B vaccines to explore the anamnestic immune response in healthy 4 to 7 year-old children previously vaccinated at about 3, 5 and 11 to 13 months of age with either HEXAVAC or INFANRIX-HEXA - EU-CTR (2007-005168-29). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005168-29	A1
233	2014-000109-11	Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co., Ltd. (2014): FKB327-002 - A Randomised, Blinded, Active-Controlled Study to Compare FKB327 Efficacy and Safety with the Comparator HumiraÂ® in Rheumatoid Arthritis Patients Inadequately Controlled on Methotrexate. - EU-CTR (2014-000109-11). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000109-11	A1
234	2017-000321-12	Ã• REA DE ATENCIÃ“N INTEGRADA DE ALBACETE (2017): 001/2016 - Effectiveness in preventing RAdial Spasm of different vasoDIlators and topic Local Anaesthesia during transradial cardiac catheterization: The E-RADIAL trial. - EU-CTR (2017-000321-12). [Zugriff: 26.10.2020].	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000321-12	
235	2018-004492-12	SCYNEXIS, Inc. (2019): SCY-078-306 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ibrexafungerp (SCY-078) vs. Placebo in Subjects with Acute Vulvovaginal Candidiasis - EU-CTR (2018-004492-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004492-12	A1
236	2007-002315-92	H. Lundbeck A/S (2008): 12013A - A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, safety, tolerability and efficacy study of nalmefene, as needed use, in patients with alcohol dependence - EU-CTR (2007-002315-92). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002315-92	A1
237	2009-015496-27	BG university hospital Bergmannsheil GmbH (2009): Etoricox09-10 - (Efficacy of etoricoxibe in patients with neuropathic pain with and without peripheral hyperalgesia) - EU-CTR (2009-015496-27). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015496-27	A1
238	2015-001527-22	Axsome Therapeutics, Inc. (2015): AXS02-301 - Assess the Efficacy and Safety of AXS-02 (Disodium Zoledronate Tetrahydrate) Administered Orally to Subjects with Complex Regional Pain Syndrome Type I (CRPS-I) - EU-CTR (2015-001527-22). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001527-22	A1
239	2007-005194-56	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-057A301 - Multi center, double blind, randomized, placebo controlled, active reference, parallel group polysomnography study to assess the efficacy and safety of a 16 day oral administration of ACT 078573 in adult subjects with chronic primary insomnia. - EU-CTR (2007-005194-56). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005194-56	A1
240	2006-000848-65	Amgen Inc (2006): 20050244 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects with Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma - EU-CTR (2006-000848-65). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000848-65	A1
241	2010-018401-10	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc (2010): 156-08-271 - A Multi-center, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Efficacy and Safety of Oral Tolvaptan Tablet Regimens in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) - EU-CTR (2010-018401-10). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018401-10	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
242	2017-000846-23	Laboratoires THEA (2018): LT4032-301 - Efficacy and safety assessment of T4032 (unpreserved bimatoprost 0.01%) versus LumiganÂ® 0.01% in ocular hypertensive or glaucomatous patients. - EU-CTR (2017-000846-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000846-23	A1
243	2012-002333-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R727-CL-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin - EU-CTR (2012-002333-11). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11	A1
244	2010-020797-41	Only for Children Pharmaceuticals (2010): NEMO1-08NR26 - NEMO-1:	A1
245	2014-000880-42	University of Leeds (2014): HM14/10152 - GALACTIC: GA-101 (obinutuzumab) monocLonal Antibody as Consolidation Therapy In CLL - EU-CTR (2014-000880-42). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000880-42	A1
246	2007-005148-26	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2008): FFR101782 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Evaluate the Effects of a One-Year Course of Fluticasone Furoate Nasal Spray 110mcg QD on Growth in Pre-Pubescent, Pediatric Subjects with Perennial Allergic Rhinitis - EU-CTR (2007-005148-26). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005148-26	A1
247	2017-003456-23	GlaxoSmithKline Biologicals (2018): 207467 - A phase 2b, randomized, controlled, observer-blind, multi-center study to evaluate safety and immunogenicity of different formulations of GSK Biologicalsâ€™ Meningococcal ACWY conjugate vaccine (GSK3536820A and Menveo) administered to healthy adolescents and young adults 10 to 40 years of age. - EU-CTR (2017-003456-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003456-23	A1
248	2017-004886-29	Roche Farma SA (Soc unipersonal) que realiza el ensayo en EspaÃ±a y que actÃºa como representante F.Hoffmann-La Roche Ltd (2018): MN39158 - PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS PREVIOUSLY ENROLLED IN A F. HOFFMANN-LA ROCHE SPONSORED OCRELIZUMAB PHASE IIIb/IV CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2017-004886-29). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004886-29	A1
249	2015-003262-86	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2016): B9991001 - CHEMOTHERAPY - EU-CTR (2015-003262-86). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
250	2011-001314-34	MedPointe Pharmaceuticals (2011): MP4001 - Compared to Placebo, Astelin Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001314-34). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001314-34	A1
251	2015-004551-43	Biomay AG (2015): CS-BM32-004 - Study to evaluate the effect of different pre-seasonal BM32 dosing schedules on the induction of a protective allergen-specific IgG Immune response - EU-CTR (2015-004551-43). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004551-43	A1
252	2017-002281-46	Novo Nordisk A/S (2018): NN7008-4304 - Safety of turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated patients with moderate or severe Haemophilia A in India. - EU-CTR (2017-002281-46). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002281-46	A1
253	2015-004891-31	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): FFR110537 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter, Two-Year Study to Evaluate the Ocular Safety of Once-Daily, Fluticasone Furoate Nasal Spray 110mcg in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older with Perennial Allergic Rhinitis. - EU-CTR (2015-004891-31). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004891-31	A1
254	2015-001701-13	NordsjÃ¦llands Hospital. Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care. (2015): FFAKI - Forced fluid removal vs. usual care in intensive care patients with high-risk acute kidney injury and severe fluid overload (FFAKI) â€“ A randomized clinical trial - EU-CTR (2015-001701-13). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001701-13	A1
255	2011-001369-42	Meda Pharmaceuticals Inc. (2011): MP4002 - Randomized, Double-Blind Trial of MP29-02 Nasal Spray Compared to Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001369-42). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001369-42	A1
256	2010-024290-40	FUNDACIÃ“N PROGRESO Y SALUD (2012): CAH/Ulc/2010 - Multicenter clinical trial to evaluate the safety and feasibility of allogeneic tissue engineered product (human nanostructured artificial cornea) in patients with advanced corneal trophic ulcers refractory to (ophtalmic) conventional treatment. - EU-CTR (2010-024290-40). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024290-40	A1
257	2011-001370-26	Meda Pharmaceuticals Inc. (2011): MP4004 - Randomized, Double-Blind Trial of MP29-02 Nasal Spray Compared to	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001370-26). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001370-26	
258	2011-003368-64	Biomay AG (2011): CS-BM32-002 - Safety and dose finding study based on the effects of three subcutaneous injections of BM32, a recombinant hypoallergenic grass pollen vaccine, on responses to allergen challenge by skin testing and in the Vienna Challenge Chamber (VCC) as well as immunological responses in subjects known to suffer from grass pollen-induced allergic rhinitis. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group evaluation. - EU-CTR (2011-003368-64). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003368-64	A1
259	2005-001771-35	GlaxoSmithKline Research & Development (2005): FFR104503 - Randomized, Open Label, Active Controlled (Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray [NasonexÂ®] 200mcg QD), Parallel Group, Multi-Centre, 52-Week Study to Assess the Long Term Safety of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg QD via nasal Biopsy in Subjects â‰¥18 Years of Age with Perennial Allergic Rhinitis (PAR). - EU-CTR (2005-001771-35). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001771-35	A1
260	2011-001371-39	Meda Pharmaceuticals Inc. (2011): MP4006 - Randomized, Double-Blind Trial of MP29-02 Nasal Spray Compared to Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001371-39). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001371-39	A1
261	2018-003940-21	FAES FARMA, S.A. (2018): BILA-3918/PED - A pilot, multicentre, single-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group clinical trial, to assess the safety of Bilastine treatment regarding psychomotor performance using a virtual reality tool (AULAÂ®), in 9 to 11 years old children with allergic rhinitis and/or urticaria. - EU-CTR (2018-003940-21). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003940-21	A1
262	2017-003856-22	Alcon Research Ltd (2017): C-07-01 - Safety and Efficacy of Olopatadine Hydrochloride Nasal Spray in 6-11 Year old Patients. - EU-CTR (2017-003856-22). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003856-22	A1
263	2006-006710-15	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2007): IPR109764 - A randomised, single blind, placebo-controlled 5-way crossover trial of single doses of intranasal GSK256066 in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2006-006710-15). [Zugriff: 26.10.2020]. URL:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006710-15	
264	2007-005301-22	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2008): IPR110723 - An 8 day, randomised, double blind, 3-way crossover trial of repeat doses of intranasal GSK256066 and fluticasone propionate in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2007-005301-22). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005301-22	A1
265	2006-006000-11	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2006): IPR107498 - An 8 day, randomised, double blinded, placebo-controlled 2-way crossover trial of repeat doses of intranasal GSK256066 and placebo in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2006-006000-11). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006000-11	A1
266	2005-005340-12	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2006): IPR101987 - A 14 day, randomised, double blinded, placebo-controlled 2-way crossover trial of repeat doses of intranasal GSK256066 and placebo in an environmental exposition unit (Vienna Challenge Chamber) in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2005-005340-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005340-12	A1
267	2010-020441-27	University of Leipzig Ritterstr. 26, 04109 Leipzig (2011): CORaLa - A randomized, controlled interventional phase 2b (proof of concept) study of of the efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of ranibizumab combined with selective laser photocoagulation of non-perfused retinal areas in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) - EU-CTR (2010-020441-27). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020441-27	A1
268	2010-023176-12	Biotech Tools sa (2010): BTT-gpASIT005 - Clinical efficacy, immunogenicity, clinical tolerability and assessment of safety of gpASIT+TM administered orally, according to two administration schedules, for the prophylaxis of seasonal grass pollen rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2010-023176-12). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023176-12	A1
269	2014-004646-98	Sanofi (2015): TRICA_L_04286 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study Evaluating the Pharmacodynamic Effect of a 6-week Treatment With Triamcinolone Acetonide Aqueous Nasal Spray 110 Î¼g and 220 Î¼g Once Daily on Basal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Function in Children [>=2 to < 12 Years of Age] With Allergic Rhinitis (AR). - EU-CTR (2014-004646-98). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004646-98	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
270	2014-004645-27	Sanofi (2015): XRG5029C_3503 - A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the 12 month effect of treatment with once daily triamcinolone acetonide (NASACORTÂ® AQ Nasal Spray 110 Î¼g) on the growth velocity of children, 3 to 9 years of age, with perennial allergic rhinitis (PAR) - EU-CTR (2014-004645-27). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004645-27	A1
271	2016-001841-23	Banc de Sang i Teixits (2016): I.2016.010 - A multicenter, randomized, open-label, two-arms phase I/II clinical trial to asses efficacy and safety of cord blood eye drops in neurotrophic keratopathy - EU-CTR (2016-001841-23). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001841-23	A1
272	2019-002847-62	Marinomed Biotech AG (2019): TCS_19_02 - Clinical evaluation of two different dosage groups of Tacrosolv over 8 days with once daily administration in a placebo controlled cross-over design to evaluate safety and efficacy in patients suffering from grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis in the Vienna Challenge Chamber. - EU-CTR (2019-002847-62). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002847-62	A1
273	2012-002344-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R727-CL-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin - EU-CTR (2012-002344-24). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24	A1
274	2013-000116-14	ALMIRALL, S. A., Research and Development (R&D) Centre (2013): M-40464-39 - A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) - EU-CTR (2013-000116-14). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14	A1
275	2017-001265-24	Checkpoint Therapeutics, Inc. (2017): CK-101-101 - A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Ascending Doses of Oral CK-101 in Patients with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2017-001265-24). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001265-24	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
276	2013-000056-18	BioTech Tools S.A. (2013): BTT-gpASIT007 - Safety, clinical tolerability and immunogenicity of increasing doses of gpASIT+TM administered subcutaneously to hay fever patients. A Phase IIa dose-escalation study. - EU-CTR (2013-000056-18). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000056-18	A1
277	2013-002101-62	University of Leeds (2014): HM13/10758 - Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) - EU-CTR (2013-002101-62). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002101-62	A1
278	2007-005302-44	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2008): IPR110982 - A randomised, double blind, 2-way crossover trial of 8 days repeat dosing with intranasal GSK256066 and azelastine hydrochloride in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2007-005302-44). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005302-44	A1
279	2010-021933-30	Maastricht University (2010): EPU055 - Effects of treated and untreated Allergic Rhinitis on Mood, Cognitive functions and Actual Driving Performance - EU-CTR (2010-021933-30). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021933-30	A1
280	2014-004511-36	University Of Leeds (2015): HM13/10993 - A randomised phase II trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with thalidomide, lenolidomide and bortezomib. - EU-CTR (2014-004511-36). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004511-36	A1
281	2004-002708-13	Synergia Pharma, Inc. (2005): SP002 - A RANDOMIZED, BLINDED, CROSSOVER TRIAL OF A SINGLE DOSE OF ORAL L-DOPS 300 MG IN AN ENVIRONMENTAL EXPOSURE UNIT IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS - EU-CTR (2004-002708-13). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002708-13	A1
282	2010-022113-25	RespiVert Ltd (2010): RVH002 - A two day, randomised, single blind, parallel group trial of repeat doses of intranasal RV568 in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2010-022113-25). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022113-25	A1
283	2009-013269-24	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2009): 1268.41 - Randomised, double-blind, triple dummy, partial cross-over (each active treatment with placebo) study using an Environmental Challenge Chamber (ECC) to assess the safety and efficacy of 2 weeks of oral BI 671800 ED 50, 200 or 400 mg bid, compared to montelukast 10 mg qd,	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		fluticasone propionate nasal spray 200 Âµg qd (2 nasal actuations each nostril of 50 Âµg) versus placebo in seasonal allergic rhinitis patients out of season, sensitive to Dactylis glomerata. - EU-CTR (2009-013269-24). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013269-24	
284	2017-003629-13	King's College Hospital NHS Fundation Trust (2017): PROFIT - A Prospective, randomised placebo controlled feasibility trial of Faecal Microbiotica Transplantation in cirrhosis - EU-CTR (2017-003629-13). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003629-13	A1
285	2011-002396-42	Laboratorios LeÃ³n Farma S.A. (2011): CF111/302 - A Pivotal, Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial on the Contraceptive Efficacy, Tolerability and Safety of LF111 (Drospirenone) Over 9 Cycles in Comparison With Desogestrel 0.075 mg - EU-CTR (2011-002396-42). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002396-42	A1
286	2017-000333-31	Allergy Therapeutics (UK) Ltd. (2017): PQGrass205 - A multi-centre, randomised, double blind, placebo controlled study to determine the optimal effective and safe dose of Pollinex Quattro Grass 1.0 mL (Allergy Therapeutics, (UK) Ltd.) for the treatment of patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis due to grass pollen. - EU-CTR (2017-000333-31). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000333-31	A1
287	2012-000240-94	Aarhus University Hospital (2012): CLEAR0001 - The Safety and Efficacy of The Histone Deacetylase Inhibitor Panobinostat for Purging HIV-1 from The Latent Reservoir (CLEAR) Study - EU-CTR (2012-000240-94). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000240-94	A1
288	2011-004486-33	BioTech Tools S.A. (2011): BTT-gpASIT006 - Safety, clinical tolerability and immunogenicity of gpASIT+TM administered subcutaneously to hay fever patients either alone or in presence of DnaK immunoregulating adjuvant. - EU-CTR (2011-004486-33). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004486-33	A1
289	2014-004210-28	Department of Nuclear Medicine, Aalborg University Hospital (2014): I-1315 - 68Ga-PSMA PET/CT vs. MRI/CT vs. lymphadenectomy for the identification of lymph node metastases in locally advanced prostate cancer patients: a diagnostic test accuracy study - EU-CTR (2014-004210-28). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004210-28	A1
290	2013-005445-37	BioTech Tools s.a. (2014): BTT-gpASIT008 - A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multi-centre dose-finding study of 3 different regimens of gpASIT+TM administered subcutaneously to adult patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2013-	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		005445-37). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005445-37	
291	2004-002823-42	UCB S.A. Pharma Sector (2005): A00401 - suffering from Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) due to grass pollen - EU-CTR (2004-002823-42). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002823-42	A1
292	2014-005073-37	Department of Nuclear Medicine, Aalborg University Hospital (2014): I-1409 - 68Ga-PSMA PET/CT for detection of recurrent prostate cancer: Comparison with 18F-fluoride PET/CT, MRI and DW-MRI - EU-CTR (2014-005073-37). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005073-37	A1
293	2017-002385-49	King's College Hospital NHS Foundation Trust (2017): IN-UK-311-3956 - IN-UK-311-3956: A Feasibility Study of the Switch of Tenofovir disoproxil fumarate to Tenofovir alafenamide fumarate and the Effect on Glomerular Function in Chronic Hepatitis B and HIV co-infected individuals. - EU-CTR (2017-002385-49). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002385-49	A1
294	2016-005189-75	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BO39633 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION AND LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY IN PATIENTS PREVIOUSLY ENROLLED IN A GENENTECH- AND/OR F. HOFFMANN LA ROCHE LTD-SPONSORED ATEZOLIZUMAB STUDY - EU-CTR (2016-005189-75). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75	A1
295	2009-015336-15	Department of Vascular Medicine of the Academic Medical Center (2011): 29462 - Long-term treatment for cancer patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism - a randomized open label study - EU-CTR (2009-015336-15). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015336-15	A1
296	2018-001324-19	Marinomed Biotech AG (2018): BDS_18_01 - Demonstration of therapeutic equivalence/non-inferiority as well as early onset of action of the novel water-soluble budesonide nasal spray (Budesolv) compared with marketed RhinocortÂ® aqua 64 in patients suffering from grass pollen induced allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without controlled asthma. - EU-CTR (2018-001324-19). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001324-19	A1
297	2009-016759-22	Gilead Sciences Incorporated (2010): GS-US-216-0114 - GS-9350-boosted Atazanavir Versus Ritonavir-boosted Atazanavir Each Administered with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-NaÃ¯ve Adults - EU-CTR (2009-016759-22). [Zugriff: 26.10.2020]. URL:	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016759-22	
298	2018-003009-24	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2019): MK-7902-001 - A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-001) - EU-CTR (2018-003009-24). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	A1
299	2016-004718-90	TG Therapeutics (2016): UTX-TGR-205 - A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkinâ€™s Lymphoma - EU-CTR (2016-004718-90). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	A1
300	2009-014846-26	Novartis Pharma Services AG (2010): CLBH589E2301 - autologous stem cell transplant - EU-CTR (2009-014846-26). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014846-26	A1
301	2009-017905-13	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2010): BO22589/TDM4788g - A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2-positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). - EU-CTR (2009-017905-13). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13	A1
302	2009-016758-42	Gilead Sciences Incorporated (2010): GS-US-236-0103 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-NaÃ¯ve Adults - EU-CTR (2009-016758-42). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016758-42	A1
303	2009-017744-14	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2010): RGB113905 - An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults with Partial-Onset Seizures. - EU-CTR (2009-017744-14). [Zugriff: 26.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017744-14	A1
EU-CTR			
304	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (2012-000946-37). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000946-37-HU	
305	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 (2011-003836-29). Stand des Eintrags: 01.10.2013. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003836-29-DE	A6
306	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015027	A1
307	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259323	A6
308	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484600	A4
309	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537640	A6
310	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	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		(NCT01537653). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537653	
311	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548404	A2
312	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 (2014-003263-37). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003263-37-HU	A3
313	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et dÃ©veloppement (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 (2013-001803-35). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001803-35-BE	A1
314	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et dÃ©veloppement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - WHO ICTRP (2013-000856-16). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	A1
315	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 (2012-003651-11). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-CZ	A3
316	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 (2014-001198-15). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 26.10.2020]. URL:	A6

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-EE	
317	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407756	A3
318	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647086	A5
319	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 (2013-003254-24). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-CZ	E
320	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 (2014-003384-38). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003384-38-LT	A3
321	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 (2014-002619-40). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-DE	A6
322	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	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		treatment is not medically advisable - WHO ICTRP (2015-002653-35). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-DE	
323	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	A1
324	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639040	A2
325	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859988	A3
326	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210780	A2
327	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986	E
328	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult	A6

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277743). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277743	
329	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755649	A6
330	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 (2015-001573-40). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001573-40-NL	A1
331	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 (2015-001572-22). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001572-22-DE	A1
332	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379052	A1
333	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): PRO16120334 - Dupilumab Compassionate Use Study - WHO ICTRP (NCT03020810). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020810	A1
334	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050151	A3
335	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	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02414854). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414854	
336	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528214	A1
337	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 (2018-002830-19). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR	A1
338	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898454	A1
339	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 (2018-003642-17). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003642-17-AT	A7
340	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573233	A1
341	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: 26.10.2020]. URL:	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	
342	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: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036337	A1
343	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: 01.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558997	A1
344	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: 01.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036992	A1
345	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: 02.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675022	A1
346	NCT03054428	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 - WHO ICTRP (NCT03054428). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054428	A6
347	NCT04022447	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: a Cohort Study From a Nationwide Early Access - WHO ICTRP (NCT04022447). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022447	A1
348	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: 02.08.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749135	
349	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: 02.08.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749148	A1
350	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: 02.10.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134028	A1
351	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 - WHO ICTRP (2015-001314-10). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001314-10-SE	A1
352	2015-001314-10	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): 2015-001314-10-SE 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 - WHO ICTRP (2015-001314-10). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001314-10-ES	A1
353	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 (2015-003101-42). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003101-42-GB	A1
354	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 (2017-002134-23). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL:	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002134-23-FR	
355	2017-001262-25	CharitÃ© - UniversitÃ¤tsmedizin Berlin Klinik fÃ¼r 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 (2017-001262-25). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001262-25-DE	A1
356	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: 04.11.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884842	A1
357	2018-004073-27	ARCI (trade name LYON RECHERCHE CLINIQUE : LyREC) (2019): 18082A0002 - Dupilumab impact on skin resident memory T cells - DupiTrem - WHO ICTRP (2018-004073-27). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004073-27-FR	A7
358	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2019): 2018-001953-28-DE 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 - BOREAS - WHO ICTRP (2018-001953-28). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001953-28-SE	A1
359	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: 01.11.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03936335	A5
360	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (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 (2014-004940-36). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	A1
361	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-004997-16 R668-AD-1652 - A Randomized, Double-blind, Placebo-	E

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		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: 02.11.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345914	
362	NCT04066998	Centre Hospitalier Universitaire de Besancon (2019): P/2019/424 - Cytokine Profile of Conjunctivitis, Performed Through Tears Analysis Among Patients Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04066998). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066998	A5
363	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 R668-AD-1652 - A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients =6 to - WHO ICTRP (2016-004997-16). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	E
364	2019-001220-35	CHU de Toulouse (2019): RC31-19-0045 - A randomized double-blinded pilot study of the efficacy and safety of dupilumab versus placebo in patients with Netherton syndrome - NS-Dupi - WHO ICTRP (2019-001220-35). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001220-35-FR	A1
365	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et dÃ©veloppement (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 (2013-003856-19). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003856-19-ES	A1
366	2019-001227-12	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M19-850 - A Phase 3b, open label treatment extension study of upadacitinib for the treatment of adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis who successfully completed treatment in the M16-046 study - Heads UP - WHO ICTRP (2019-001227-12). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001227-12-HU	A7
367	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 2016-004997-16-CZ R668-AD-1652 - A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients >6 to - WHO ICTRP (2016-004997-16). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-DE	E
368	JPRN-UMIN000038675	Keio University (2019): - Observation of changes in ocular findings before and after the use of the IL-4 and 13 antibody	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		preparation dupilumab - dupilumab - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000038675). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038675	
369	JPRN-UMIN000038873	Sagamihara National Hospital (2019): - Study of dupilumab administration for refractory adulthood asthma - Study of dupilumab administration for refractory adulthood asthma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000038873). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038873	A1
370	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: 03.02.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112577	A1
371	2017-004458-41	CharitÃ© - UniversitÃ¤tsmedizin Berlin Klinik fÃ¼r 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. - WHO ICTRP (2017-004458-41). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004458-41-DE	A1
372	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: 09.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385657	A6
373	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: 09.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03912259	A6
374	NCT02395133	Regeneron Pharmaceuticals (2015): 2014-003384-38 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	A3

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02395133). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395133	
375	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: 02.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979016	A6
376	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: 02.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693	A5
377	NCT04276623	UMC Utrecht (2020): 18/537 - Identifying Atopic Dermatitis Patients at Risk for Developing Conjunctivitis During Dupilumab Treatment - WHO ICTRP (NCT04276623). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04276623	A5
378	2018-003456-20	Division of Allergy, Immunology, and Transplantation; National Institute of Allergy and Infectious Disease (2019): ITN084AD - Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis. - GRADUATE - WHO ICTRP (2018-003456-20). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003456-20-GB	A1
379	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03935971). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935971	A1
380	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - WHO ICTRP (NCT03983460). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983460	A7
381	NCT04287621	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AS-1885 - Registry of Asthma Patients Initiating DUPIXENTÂ® (RAPID) - WHO ICTRP (NCT04287621). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287621	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
382	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: 04.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359356	A3
383	NCT04380038	University of Virginia (2020): HSR200039 - Viral Infection in Asthma (VIA) Study - WHO ICTRP (NCT04380038). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380038	A1
384	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 ÃŸ2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - WHO ICTRP (NCT03387852). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387852	A1
385	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: 01.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293030	A5
386	2018-001954-91	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2020): EFC15805 - 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 - NOTUS - WHO ICTRP (2018-001954-91). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001954-91-ES	A1
387	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: 04.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277769	A6
388	2018-001954-91	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2020): EFC15805 - 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	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation - NOTUS - WHO ICTRP (2018-001954-91). Stand des Eintrags: 08.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001954-91-LV	
389	NCT04173442	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1639 - Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy in North America - WHO ICTRP (NCT04173442). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173442	A5
390	JPRN-JapicCTI-184089	Sanofi K.K. (2018): 2017-002134-23 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: 01.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184089	A1
391	JPRN-jRCT1071200016	Murota Hiroyuki (2020): - Efficacy of Duplimab in axon-reflex-mediated sweating disorder in atopic dermatitis: An open-label, interventional clinical study - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1071200016). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1071200016	A1
392	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: 01.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949311	A5
393	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: 02.06.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667014	A5
394	2019-001561-32	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in adults with severe chronic hand eczema with an inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof of concept efficacy study - WHO ICTRP (2019-001561-32). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001561-32-NL	A1
395	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): 107969 NCT02612454 R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients =6 months to - WHO ICTRP (2015-001396-40). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff:	A3

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU	
396	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: 09.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397	A3
397	2018-001954-91	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2020): 2018-001954-91-DE EFC15805 - 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 - NOTUS - WHO ICTRP (2018-001954-91). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001954-91-BG	A1
398	2019-002036-90	University of Cologne (2019): NCT04200755 Uni-Koeln-3815 - A randomized, placebo-controlled phase IIa clinical trial to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous Dupilumab in localized scleroderma - DupiMorph - WHO ICTRP (2019-002036-90). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002036-90-DE	A1
399	NCT04462055	UMC Utrecht (2020): 19-197 - Effectiveness of Dupilumab in Food Allergic Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04462055). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462055	A7
400	NCT04358224	Jonathan A. Bernstein, MD (2020): R668-AD-1830 - The Utility of Functionally Relevant Signature Genes in Assessing the Clinical Outcomes of Dupilumab Treatment - WHO ICTRP (NCT04358224). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358224	A5
401	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENTÂ® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428646	A5
402	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	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03678545	
403	NCT04203797	Regeneron Pharmaceuticals (2019): 2019-002742-20 R668-AS-1903 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients With Moderate-to-Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT04203797). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203797	A1
404	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-PT LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-FR	A1
405	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: 01.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861455	A1
406	NCT04244006	University Hospital, Toulouse (2020): RC31/19/0045 - A Randomized Double-blinded Pilot Study of the Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Placebo in Patients With Netherton Syndrome - WHO ICTRP (NCT04244006). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244006	A1
407	NCT04442256	Medical University of Vienna (2020): 2019-004889-18 - Effect of Dupilumab on ASS Intolerance and Its Mechanisms in Patients With Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - WHO ICTRP (NCT04442256). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04442256	A1
408	JPRN-UMIN000037307	Kyushu University Department of Dermatology, Graduate School of Medical SciencesDepartment of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (2019): - Exploration of biomarkers to predict clinical improvement of atopic dermatitis in patients treated with dupilumab - B-PAD study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000037307). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037307	A7
409	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-001543-30 R3500-AD-1798 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-	A3

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		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: 01.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736967	
410	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: 02.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793608	A1
411	NCT04296864	Andover Eye Associates (2020): 18-290-0002 - A Multi-Center, Double-Masked, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients With Atopic Keratoconjunctivitis (AKC) - WHO ICTRP (NCT04296864). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296864	A3
412	NCT04430179	University of South Florida (2020): STUDY000808 - An Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Eosinophilic Chronic Sinusitis Without Nasal Polyposis - WHO ICTRP (NCT04430179). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430179	A1
413	NCT04512339	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema With Inadequate Response or Intolerance to Alitretinoin - WHO ICTRP (NCT04512339). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512339	A1
414	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: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682770	A1
415	NCT04306965	Tufts Medical Center (2020): 13305 - Apremilast 30 mg BID Combined With Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04306965). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306965	A5

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
416	NCT04520308	Eric Simpson (2020): STUDY00021061 - Effects of Interleukin (IL)-4/IL-13 Blockade on the Structure and Function of Cutaneous Sensory Nerves: An Open-label, Single-arm Longitudinal Study With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04520308). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04520308	A5
417	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: 07.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595488	A1
418	NCT04502966	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2020): 2018-003456-20 DAIT ITN084AD NIAID CRMS ID#: 38629 - Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy Plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis (ITN084AD) - WHO ICTRP (NCT04502966). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502966	A1
419	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: 07.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A5
420	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: 07.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016928	A1
421	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - WHO ICTRP (NCT03411837). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411837	A5
422	NCT04206553	Regeneron Pharmaceuticals (2019): 2019-003520-20 R668-BP-1902 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients With Bullous Pemphigoid - WHO ICTRP (NCT04206553). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206553	A1
423	NCT04256759	Mayo Clinic (2020): 19-002757 - Dupilumab for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Hepatic Pruritus: an Open-Label, Single-Arm, Exploratory Study - WHO ICTRP (NCT04256759). Stand des Eintrags: 01.09.2020.	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		[Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256759	
424	ChiCTR2000036523	Huashan Hospital, Fudan University (8-24): - Clinical and molecular phenotypes of atopic dermatitis in Chinese Han population and precisional therapy - WHO ICTRP (ChiCTR2000036523). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036523	A5
425	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: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948959	A1
426	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: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620747	A1
427	NCT04287608	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1884 - Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENTÂ® Treatment for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04287608). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287608	A5
428	NCT04417894	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-003088-22 R668-AD-1924 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04417894). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417894	A1
429	NCT04447417	Sanofi (2020): LPS15991 U1111-1244-1409 - Open Label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04447417). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447417	A3
430	NCT04550962	Sanofi (2020): OBS16688 - PRospEctiVe charactErization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reaL World Setting - WHO ICTRP (NCT04550962). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550962	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
431	2020-001217-20	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16677 - A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of the effect of dupilumab on sleep disturbance in patients with uncontrolled persistent asthma - MORPHEO - WHO ICTRP (2020-001217-20). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001217-20-DE	A1
432	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: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560466	A1
433	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: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633617	A1
434	NCT04362501	Johns Hopkins University (2020): IRB00229130 - Efficacy of Dupilumab for Patients With Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps (CRSsNP): a Randomized Double Blind Placebo Controlled Phase II Study - WHO ICTRP (NCT04362501). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362501	A1
435	NCT04394351	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-003078-24 R668-EE-1877 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT04394351). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394351	A1
436	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 - Heads UP - WHO ICTRP (2018-002264-57). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002264-57-DE	A7
437	2019-003801-90	Sanofi-aventis Recherche & DÃ©veloppement (2020): 2019-003801-90-FR EFC16460 - A randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with prurigo nodularis who are inadequately controlled on	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		topical prescription therapies or when those therapies are not advisable - LIBERTY-PN PRIME2 - WHO ICTRP (2019-003801-90). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003801-90-PT	
438	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: 05.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346434	A1
439	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: 05.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720470	A6
440	DRKS00021650	COSMETIQUE ACTIVE INTERNATIONAL (2020): 2019-734-f-S U1111-1251-9030 - EVALUATION OF PRURITUS BY COMPARING TWO GROUPS OF VOLUNTEERS WITH ATOPIC DERMATITIS UNDERGOING DUPILUMAB OR CYCLOSPORIN A TREATMENT, ONE GROUP USING LIPIKAR ROUTINE (BAUME AP+ M PLUS SYNDET AP+) AND THE OTHER USING USUAL ROUTINE (EMOLLIENT PLUS CLEANSER) - LRP18028 - WHO ICTRP (DRKS00021650). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00021650	A6
441	PER-026-20	Sanofi Aventis Recherche & Development, (2020): 2018-001954-91 AUN NO DISPONIBLE U1111-1211-8837 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, 52-WEEK PIVOTAL STUDY TO ASSESS THE - WHO ICTRP (PER-026-20). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-20	A1
442	JPRN-UMIN000041915	National Hospital Organization Tokyo National Hospital (2020): - Identification of biomarkers that predict responsiveness to Dupilumab among severe asthma - Biomarker for Dupilumab - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000041915). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041915	
443	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-PT LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-BG	A1
444	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-PT	A1
445	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: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694158	A1
446	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: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782532	A1
447	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DupixentÂ® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992417	A5
448	NCT04180488	Sanofi (2019): 2019-003775-19 EFC16461 U1111-1241-8208 - Master Protocol of Two Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center, Parallel-group Studies of Dupilumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine Treatment in Patients naÃ¯ve to Omalizumab and in Patients Who Are Intolerant or Incomplete Responders to Omalizumab - WHO ICTRP (NCT04180488). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04180488	A1
449	NCT04442269	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-002619-24 R668-ABPA-1923 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy	A1

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschluss-grund
		and Safety of Dupilumab in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - WHO ICTRP (NCT04442269). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04442269	
450	2020-001518-40	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16764 - Open-label exploratory study to evaluate the effect of dupilumab on skin barrier function in pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis - PELISTAD - WHO ICTRP (2020-001518-40). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001518-40-GB	A7
451	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: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389893	A7
452	NCT03679676	Stanford University (2018): IRB-47935 - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - WHO ICTRP (NCT03679676). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679676	A1
453	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: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886493	A1
454	NCT04033367	Sanofi (2019): 2018-004705-26 LPS15497 U1111-1223-4147 - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Dupilumab on Sleep in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT04033367). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04033367	A7
455	NCT04148352	Andrew J Long, PharmD (2019): IRB-52976 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab and Milk Oral Immunotherapy for the Treatment of Patients With Cow's Milk Allergy - WHO ICTRP (NCT04148352). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148352	A1
456	NCT04183335	Sanofi (2019): 2019-003774-41 EFC16459 U1111-1241-8153 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
		and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - WHO ICTRP (NCT04183335). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183335	
457	NCT04195698	AbbVie (2019): 2019-001227-12 M19-850 - A Phase 3b, Open-Label Treatment Extension Study of Upadacitinib For the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Completed Treatment in Study M16-046 - WHO ICTRP (NCT04195698). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195698	A5
458	NCT04202679	Sanofi (2019): 2019-003801-90 EFC16460 U1111-1241-8174 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - WHO ICTRP (NCT04202679). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202679	A1
459	NCT04345367	Pfizer (2020): 2019-004013-13 B7451050 - A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (NCT04345367). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345367	A7
460	NCT04400318	Sanofi (2020): LPS15834 U1111-1238-4679 - Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Inflammation Through Assessments of Lung Function, Mucus Plugging and Other Lung Imaging Parameters in Patients With Asthma - WHO ICTRP (NCT04400318). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04400318	A1
461	NCT04502862	Sanofi (2020): 2020-001217-20 LPS16677 U1111-1249-6054 - A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study of the Effect of Dupilumab on Sleep Disturbance in Patients With Uncontrolled Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT04502862). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502862	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
462	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-DK	A1
463	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-DK LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 26.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-SE	A1
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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AD-1652

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 Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis
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 200 mg Q2W für Patienten ≥ 30 kg oder 100 mg Q2W für Patienten < 30 kg, Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen: Amendment 3, 21. November 2018: 19 Studienzentren erhielten Lieferungen von Prüfpräparaten (IMP) mit unverblindeten Packlisten. Aufgrund der potenziellen Entblindung von 68 Patienten wurden folgende Änderungen vorgenommen: • Zur Erhöhung der Power einer Sensitivitätsanalyse für Patienten, die nicht potenziell entblindet wurden, wurden zusätzliche Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert. Das Full Analysis Set (FAS) schloss alle randomisierten Patienten ein. • Ein modifiziertes FAS (mFAS), welches potenziell entblindete Patienten ausschloss, wurde eingeführt und für eine Sensitivitätsanalyse verwendet. • Potenziell entblindete Patienten wurden aus dem Per-Protocol-Set (PPS) ausgeschlossen. • Für das FAS wurde eine Powerberechnung mit den zusätzlichen Patienten ergänzt. Das Anfangsdatum des Screening-Zeitraums wurde von Tag -35 auf Tag -77 geändert, um ein nahtloses Screening bzw. nahtlose Aufnahme aller neuer Patienten in die Studie zu ermöglichen. Die Begründung für die Aufnahme einer Placebogruppe und Nutzen-Risiko-Abschnitte für die Behandlung von atopischer Dermatitis mit Dupilumab und für Patienten, denen ein Placebo verabreicht wurde, wurden auf Antrag der tschechischen Zulassungsbehörde hinzugefügt (die in der länderspezifischen Prüfplanänderung für die Tschechische Republik enthält keine weiteren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen, auf eine separate Aufführung wird daher verzichtet). Die Definition der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Bindehautentzündung, Keratitis und Blepharitis wurde überarbeitet. Sie lautete ursprünglich: Bindehautentzündung (jeder Typ oder jede Ätiologie), Keratitis oder Blepharitis (nur Ereignisse, die entweder schwerwiegend oder ernsthaft sind oder ≥4 Wochen dauern wurden als AESIs gemeldet). Das Kriterium "oder die Dauer von ≥4 Wochen" wurde gestrichen. In früheren Dupilumab-Studien zur Behandlung der atopischen Dermatitis, darunter eine bei Jugendlichen, wurden bei Patienten Ereignisse von leichtem bis mittlerem Schweregrad nicht als klinisch relevant betrachtet, auch wenn sie während der Studie >28 Tage andauerten, da sie nicht zu Folgeerkrankungen oder Abbruch der Behandlung führten. Die Liste der potenziellen schwerwiegenden Protokollverletzungsarten für das PPS wurde auf Anfrage der FDA spezifiziert. Amendment 2 DE, 04. Juni 2018 (länderspezifisch für Deutschland): Im Rahmen dieser länderspezifischen Änderung für Deutschland wurden Patienten, die weniger als 30 kg wiegen, ausgeschlossen. Amendment 1, 01. September 2017: Wie von der Zulassungsbehörde gefordert, wurde das Einschlusskriterium Nr. 7 für die Bewertung des Worst Itch Score bei der Erstuntersuchung hinzugefügt. Wie von der Zulassungsbehörde gefordert, wurde ein Abschnitt zur augenärztlichen Untersuchung für Patienten hinzugefügt, bei denen in der Vergangenheit bestimmte Augenkrankheiten aufgetreten sind oder die an AESIs in Verbindung mit Augenkrankheiten leiden. Das Mantel-Fleiss (MF)-Kriterium wurde der primären Wirksamkeitsanalyse hinzugefügt. Falls es nicht erfüllt wurde, sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, die jeden Faktor separat im Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test einschließen. Zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden (bezüglich der Auswertung des täglichen Worst Itch Scores) ergänzt. Weiterhin wurden, wie von der Zulassungsbehörde gefordert, Details bezüglich des Verfahrens der multiplen Imputation hinzugefügt. Wie von der Zulassungsbehörde gefordert, wurde die hierarchische Testreihenfolge für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Jungen oder Mädchen ≥ 6 bis < 12 Jahre zur Screening-Visite 2. Diagnose der atopischen Dermatitis (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 = 4 (auf der IGA-Skala von 0 bis 4) bei der Screening- und Baseline-Visite 5. EASI-Score ≥ 21 bei der Screening- und Baseline-Visite 6. Baseline Juckreiz Symptomatik Worst Itch Score ≥ 4 7. ≥ 15 % BSA von AD betroffener Körperoberfläche bei der Screening- und Baseline-Visite 8. Dokumentierte jüngere Geschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-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 = frei bis 2 = leicht) trotz täglicher Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen TCS (± TCI soweit erforderlich) für mindestens 28 Tage 9. 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 potenziell geeignet für eine Dupilumab-Behandlung Ausreichende Dokumentation umfasst aktuelle Krankenakten, in welchen die topische Behandlung und die Behandlungsergebnisse festgehalten sind, oder Unterlagen des Prüfarztes, die auf Kommunikation mit dem behandelnden Arzt des Patienten basieren. Bei unzureichender Dokumentation konnten entsprechende Behandlungsergebnisse potenzieller Studienteilnehmer während der Screening-Phase nachgeholt werden. Nach Erhebung der adäquaten Dokumentation kommen Patienten, die während dieses Zeitraums, wie oben definiert, ein unzureichendes Ansprechen zeigen, für die Aufnahme in die Studie in Frage, sofern sie andere Auswahlkriterien erfüllen. 10. Zweimal tägliche Verwendung einer stabilen Dosis Emollentien (Moisturizer) für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite (Mindestens 11 von 14 Anwendungen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Fähigkeit und Bereitschaft, allen Klinikbesuchen und studienbezogenen Verfahren nachzukommen 12. Der Patient, entweder allein oder gegebenenfalls mit Hilfe der Eltern/Erziehungsberechtigten, muss in der Lage sein, studienbezogene Fragebögen zu verstehen und auszufüllen 13. Ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter muss eine unterzeichnete Einverständniserklärung vorlegen. Patienten müssen auch eine separate informierte Einverständniserklärung zur Einschreibung in die Studie abgeben und entweder ein separates Einverständnisformular (IAF) oder die vom Elternteil/Erziehungsberechtigten unterschriebene Einverständniserklärung (ICF) unterschreiben und datieren (je nach den örtlichen Bestimmungen und Anforderungen). <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 2 Wochen vor der Baseline-Visite 4. Behandlung mit Crisaborole innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite 5. Vorgeschichte wichtiger Nebenwirkungen von mittelstarken TCS (z. B. Unverträglichkeit der Behandlung, Überempfindlichkeitsreaktionen, signifikante Hautatrophie, systemische Wirkungen) nach Einschätzung des Prüfarztes oder des behandelnden Arztes des Patienten 6. Behandlung mit TCI innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite 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 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl und CD 19+ 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. Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Visite 10. Geplante oder erwartete Verwendung von unzulässigen Medikamenten und Verfahren 11. Körpergewicht < 15 kg zur Baseline-Visite 12. 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) 13. Regelmäßiger Solariumsbesuch (öfter als zweimal pro Woche) innerhalb von vier Wochen vor der Baseline-Visite 14. 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. 15. Bekannte Diagnose einer primären einer Immunschwächekrankheit (z.B. schwere kombinierte Immunschwäche, Wiskott-Aldrich-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, X-chromosomale Agammaglobulinämie, gemeinsame variable Immunschwäche) oder sekundäre Immunschwäche. Patienten, bei denen aufgrund ihrer klinischen Vorstellung (Vorgeschichte invasiver opportunistischer Infektionen, z. B. Tuberkulose, andere mykobakterielle Infektionen, Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose, chronische mukokutane Candidiasis usw. oder anderweitig wiederkehrende Infektionen mit abnormaler Häufigkeit oder längerer Dauer, die nach Einschätzung des

		Prüfarztes auf einen immungeschwächten Status hindeuten) eine Immundefizienz vermutet wird. 16. Vorgeschichte einer früheren oder aktuellen Tuberkulose oder einer anderen mykobakteriellen Infektion 17. Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test beim Screening 18. Diagnostizierte Hepatitis B Infektion oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder anti-HBc-Antikörper (HBcAb) Testergebnis zur Screening-Visite Hinweis: Patienten, die eine Immunität gegen eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virusnach Impfung erworben haben (Patienten, die HBsAg-negativ, Hepatitis-B-Oberflächenantikörper [HBsAb] positiv, und HBcAb negativ sind), sind für die Studie geeignet. 19. Diagnostizierte Hepatitis C Infektion oder positives Hepatitis-C-Antikörper Testergebnis zur Screening-Visite 20. 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 der Obergrenze des Normalwerts ULN erhöhten Transaminasen-Spiegel (Alanin-Aminotransferase [ALT] und/oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) aufzeigen (Bestätigung durch Testwiederholungen mit einem Abstand von mindestens 2 Wochen) während der Screening-Phase 21. Auftreten einer oder mehrerer anormale Laborwerte bei der Screening-Visite: • Thrombozytenzahl: $\leq 100\times10^3/\mu L$ • Neutrophile: $< 1{,}5\times10^3/\mu L$ • Kreatin-Phosphokinase (CPK): > 5× ULN • Serumkreatinin: > 1,5× ULN Hinweis: Nur nach wiederholten Testergebnis wurde der Patient ausgeschlossen 22. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten 23. Vorgeschichte einer Malignität vor der Baseline-Visite 24. 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 25. Schwere Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen. Beispiele

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis etc.), 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). 26. 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). 27. Geplante 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. Patienten, die von einer Justiz- oder Verwaltungsbehörde in eine Anstalt eingewiesen wurden 31. Sexuell aktive und gebärfähige Frauen*, die nicht bereit sind während der gesamten Studiendauer und für 12 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, eine angemessene Verhütungsmethode zu verwenden. Angemessene Verhütungsmethoden umfassen die die stabile Anwendung kombinierter (Östrogen und Gestagen enthaltender) hormoneller Empfängnisverhütung (oral, vaginal, transdermal) oder hormoneller Empfängnisverhütung nur mit Gestagen (oral, injizierbar, implantierbar) in Verbindung mit der Hemmung der Ovulation, die zwei oder mehr

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Menstruationszyklen vor dem Screening eingeleitet wurde; Intrauterinpessar (IUD); intrauterines Hormonfreisetzungssystem (IUS); bilaterale Tubenligatur; vasektomierte Partner; und oder sexuelle Abstinenz**. *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. ** Sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während des gesamten mit den Studienbehandlungen verbundenen Risikozeitraums definiert ist. Die Zuverlässigkeit der sexuellen Abstinenz muss bewertet werden in in Bezug auf die Dauer der klinischen Prüfung und den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Probanden. Hinweis: Periodische Abstinenz (z.B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermal-, Post-Ovulationsmethoden), Erklärung der Abstinenz für die Dauer einer Studie und Widerruf sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	61 Studienzentren in Nordamerika und der Europäischen Union
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**<u>TCS Standardisierungsphase (2 Wochen):</u>** Ab Tag -14 vor Randomisierung wird in allen drei Behandlungsarmen ein standardisiertes TCS-Regime verwendet. Das TCS-Therapieregime beinhaltet die Anpassungsmöglichkeit sowohl nach TCS-Wirkstärke (schwach bis mittelstark), als auch nach Anwendungshäufigkeit (einmal täglich bis Anwendungsunterbrechung). Das Therapieregime wurde hierbei patientenindividuell den vorliegenden Symptomen angepasst. • Verwendung mittelstark wirksamer TCS einmal täglich auf Bereichen mit aktiven Läsionen. Nach Ermessen des Prüfarztes können schwach wirksame 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, angewendet werden. • Sobald der Patient einen IGA-Score von 2 oder weniger erreicht hat, sollte die Häufigkeit der Anwendung von mittelstarken auf 3-mal pro Woche reduziert werden und die Anwendung beendet werden, sobald ein läsionsfreies Hautbild (IGA 0) erreicht wird. Die Patienten sollten angewiesen werden, TCS nur bei aktiven Läsionen

		anzuwenden und die TCS-Anwendung einzustellen, wenn die Läsionen zwischen den Visiten vollständig verschwinden. • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS. Durchführung der oben beschriebenen Step-down-Prozedur bis zur Ausheilung der Läsionen. • Bei Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität unter mittelstarken TCS sollten Patienten auf schwache TCS umgestellt werden. • Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter einmal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS können Patienten mit stark wirksamen TCS behandelt werden (Rescue-Therapie), es sei denn, TCS höherer Potenz gelten als unsicher. Bei empfindlichen Hautstellen (Gesicht, Beugen, Leiste) sollten bei diesen Schüben normalerweise Steroide mit niedriger Potenz verwendet werden. • Zwischen der Anwendung von Emollentien und TCS wird ein Zeitabstand von 60 Minuten empfohlen Spätestens ab Tag -7 vor Randomisierung wird in allen drei Behandlungsarmen zusätzlich zweimal täglich rückfettende und feuchtigkeitsbindende Mittel (Emollentien) verwendet. **<u>Behandlungsphase (16 Wochen):</u>** <u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> Initialdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach alle 4 Wochen (Q4W) 300 mg Dupilumab subkutan <u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> Initialdosisvon 200 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach alle 2 Wochen (Q2W) 100 mg Dupilumab subkutan für Kinder < 30 kg; für Kinder ≥ 30 kg 400 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 200 mg Dupilumab subkutan <u>Kontrollgruppe:</u> Verabreichung einer subkutanen Placebo-Injektion entsprechend den Dupilumab-Gruppen 1 und 2 <u>Begleittherapie:</u> Verwendung von Emollentien und TCS entsprechend der TCS-Standardisierungsphase. <u>Rescue-Therapie:</u> Die Rescue-Therapie besteht aus stark wirksamen TCS, systemischen nicht-steroidalen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		immunsuppressiven Arzneimitteln und oralen Glukokortikosteroiden. Follow-up Phase (12 Wochen): 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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 (auf einer 5-Punkte-Skala) 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) zu Woche 16 gegenüber Baseline Sekundäre Haupt-Zielkriterien: • 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) • Prozentuale Veränderung des EASI Score zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik mittels Worst Itch Score zu Woche 16 gegenüber Baseline Weitere sekundäre Zielkriterien: • Veränderung der Juckreiz-Symptomatik mittels Worst Itch Score zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit EASI 50 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit EASI 90 zu Woche 16 • Veränderung der BSA zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik mittels Worst Itch Score ≥ 4 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik mittels Worst Itch Score ≥ 3 zu Woche 16 • Zeit bis zum Einsetzen einer Verbesserung der Worst Itch Score von ≥ 4 Punkten gegenüber Baseline-Wert während der 16-wöchigen Behandlungsphase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zum Einsetzen einer Verbesserung der Worst Itch Score von ≥ 3 Punkten gegenüber Baseline-Wert während der 16-wöchigen Behandlungsphase • Veränderung des CDLQI von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des POEM von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des Dermatitis Family Index von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des POEM von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des Patient Reported Outcomes Measurements Information Systems (PROMIS) pediatric anxiety short form scale von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des PROMIS pediatric depressive symptoms short form scale von Baseline zu Woche 16 • Anteil an TCS-freien Tagen zu Woche 16 • Mittlere wöchentliche Dosis an schwach wirksamen und mittelstarken TCS in Gramm zu Woche 16 • Mittlere wöchentliche Dosis an stark wirksamen TCS in Gramm zu Woche 16 • 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 überhaupt keinem Juckreiz und Anteil der Patienten mit gar keinem oder leichtem Juckreiz zu Woche 16 • Patient Global Assessment of Treatment: Anteil der Patienten, die ihre Ekzemsymptome als „viel besser“ bewerten, zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IGA von ≥ 2 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des GISS von Baseline zu Woche 16 • Anzahl der fehlenden Schultage während der Behandlungsphase • Anzahl der fehlenden Arbeitstage der Betreuer während der Behandlungsphase • Durchschnitt der wöchentlich erhobenen VAS zu „Schmerzen am Verabreichungsort“ mittels Faces pain scale bis zur Woche 16 • Veränderung der Bewertung der Schlafqualität von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 oder EASI 90 zu Woche 16
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen am SAP vorgenommen. Die gültige Version lautet: Version 1.0 / 07May2019. Der geplante sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der mittleren wöchentlichen Dosis von TCS in Gramm für stark wirksamen TCS von der Basislinie bis zu Woche 16 wurde im Rahmen des Studienberichts nicht analysiert. Während der Studie initiierten alle Patienten ein standardisiertes TCS-Therapieregime mit mittelstarken TCS. Die Verwendung von starken TCS war nur im Rahmen der Rescue-Therapie erlaubt. Die Umrechnungstabelle von Rohwerten in T-Scores des PROMIS Anxiety wurde auf die Version "Anxiety 8a - Parent Proxy v2.0" aktualisiert, da im SAP die falsche Version genannt wurde. Das neu eingeführte mFAS (siehe oben) wurde zu den auszuwertenden Wirksamkeitsanalysesets hinzugefügt. Der primäre Endpunkt, der co-primäre Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte wurden mit dem mFAS als Sensitivitätsanalyse ausgewertet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Gesamtstichprobengröße der Studie wird bis zu ca. 330 Patienten (110 Patienten pro Gruppe) und ca. 262 Patienten (80, 91 und 91 in der Q2W-, Q4W- und Placebogruppe) betragen, wenn die potenziell entblindeten Patienten ausgeschlossen werden. Bei beiden Stichprobengrößen (330 oder 262 Patienten) wird die Power für die co-primären Endpunkte größer als 90% sein. Die für die Berechnung der Power verwendeten Annahmen wurden auf der Basis der Studienergebnisse der Studie R668-AD-1224 und der Studie R668-AD-1021 (Dosisfindungsstudie der Phase 2b bei Erwachsenen mit AD) für Patienten mit IGA=4 zu Studienbeginn ermittelt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist keine Zwischenanalyse geplant. Die Patientensicherheit wurde von einem unabhängigen Datenmonitoring-Ausschuss (Independent Data Monitoring Committee) überwacht.
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: • Region (Nordamerika/Europa) • Gewicht zu Baseline (< 30 kg und ≥ 30 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	Zentrales Randomisierungsschema, das durch IVRS/IWRS dem vorgesehenen Studienapotheker (oder einem qualifizierten Vertreter) zur Verfügung gestellt wird.
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, wurden Placebo Injektionen subkutan entsprechend den Dupilumab-Anwendungen 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		randomisierten Gruppe analysiert. Das FAS wird für die Wirksamkeitsanalysen zu Woche 16 verwendet. <u>Modified Full Analysis Set (mFAS):</u> Diese Population schließt im Gegensatz zu FAS alle Patienten aus, die von den potentiellen Entblindungsvorfall betroffen waren. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Das mFAS wird als Sensitivitätsanalyse für ausgewählte Wirksamkeitsanalysen zu Woche 16 verwendet. <u>Per Protokoll-Analysis-Set (PPS):</u> Alle Patienten des FAS ohne schwere 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/Verabreichung der Behandlung verwendet. <u>Weitere 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. <u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Der Vergleich der primären Endpunkte wird mit der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (Adjustierungsvariablen: Region (Nordamerika/Europa) und Gewicht zu Baseline (< 30 kg vs. ≥ 30 kg)). Umgang mit Studienabbrüchen, Rescue-Therapien und fehlenden Werten: • Bei Studienabbruch wird der Patient als Non-Responder ab dem Zeitpunkt des Studienabbruchs gezählt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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: • Post-Baseline 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 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: • Alle beobachteten Daten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie oder ob die Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden; Fehlende Werte werden mittels MI ersetzt • ANCOVA Model mit Post-Baseline LOCF-Methode für fehlende Werte • ANCOVA Model mit WOCF (Worst-Observation-Carried-Forward) -Methode für fehlende Werte Für Überlebenszeitanalysen wird das Cox-Regressions-Model verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Sicherheitsendpunkte, Laborparameter, Vitalwerte, Elektrokardiogramm und körperliche Untersuchung: Beschreibung mittels deskriptiver Statistik

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 (≥ 6 - < 9 / ≥ 9 - < 12) • Geschlecht (weiblich / männlich) • Ethnische Herkunft: Hispanisch oder Latinos (ja / nein) • Abstammung (kaukasisch / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / andere) • Dauer der AD (< 5 Jahre / ≥ 5 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 (< 30 kg / ≥ 30 kg) • Body-Mass-Index (BMI) (< 20 / ≥ 20) • Region (Nordamerika / Europa) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI < 25 / ≥ 25) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI < 20 / ≥ 20) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Worst Itch Scale < 7 / ≥ 7) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (BSA ≥ 10 % - < 30 % / ≥ 30 % - < 50 % / ≥ 50 %) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (SCORAD < 50 / ≥ 50) • Vorbehandlung mit Ciclosporin (ja / nein) • Vorbehandlung mit Methotrexat (ja / nein) • Vorbehandlung mit Azathioprin (ja / nein) • Vorbehandlung mit systemischen Immunsuppressiva für AD (ja / nein) • Vorgeschichte von Asthma (ja / nein) • Vorgeschichte von Nasenpolypen (ja / nein) • Vorgeschichte von allergischer Rhinitis (ja / nein) • Vorgeschichte einer Lebensmittelallergie (ja / nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Dupilumab-Gruppe Q2W:</u> a) 122 b) 121 c) 122 <u>Dupilumab-Gruppe Q4W:</u> a) 122 b) 120 c) 122 <u>Kontrollgruppe:</u> a) 123 b) 121 c) 123
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: 01. November 2017 Studienende: 28. Juni 2019
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.

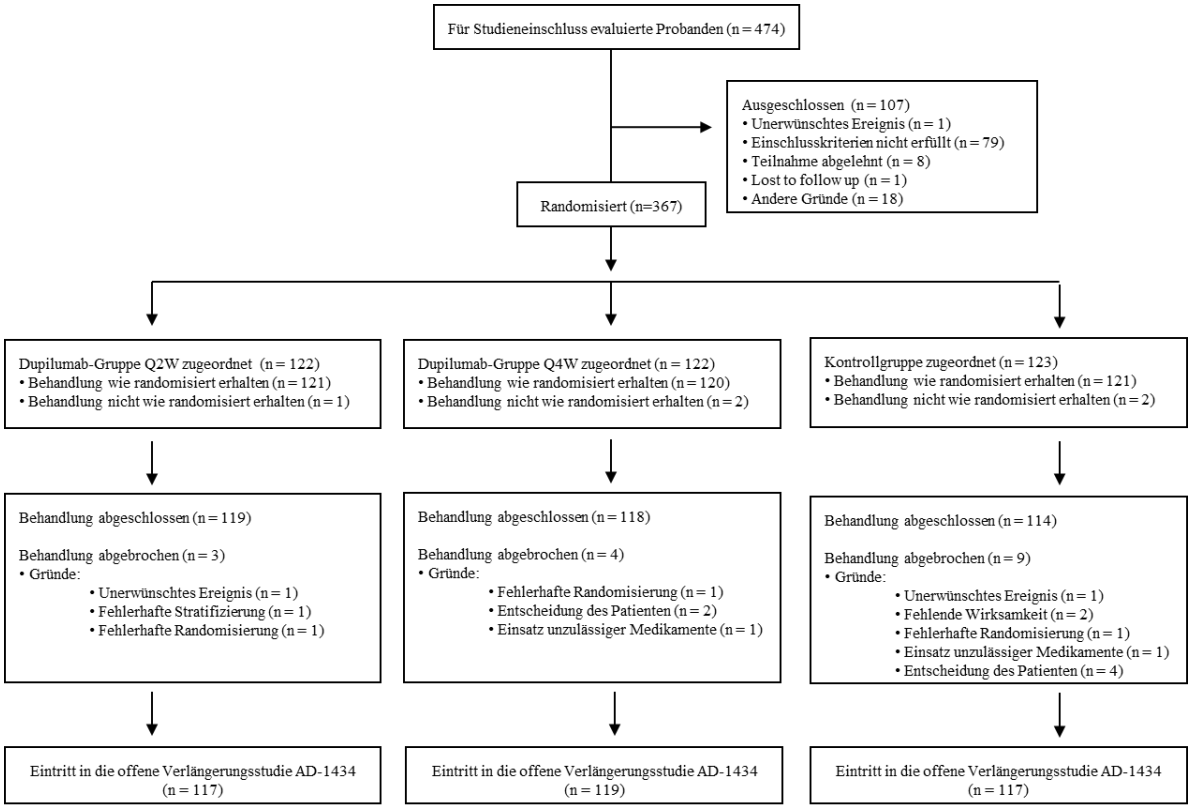


Abbildung 4-42 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie AD-1652

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHRONOS

Item[a]	**Charakteristikum**	**Studieninformation**
Studienziel		
2 b	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 atopischer Dermatitis
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 <u>wichtigsten</u> Änderungen: Amendment 4, 2. Oktober 2015: • Streichung der Anforderung, dass kein Patient die Studienmedikation sowohl aus Durchstechflaschen als auch aus Fertigspritzen erhält

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 • Klarstellung im Ablaufplan, dass Allergie-Panel-Kits für die Gewinnung von antigen-spezifischen Immunglobulin E (IgE)-Proben verwendet werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Änderung und Klarstellung des Abschnitts der statistischen Methoden bezüglich des MMRM (Mixed effect Model with Repeated Measures)
		• Aktualisierung des Cut-off-Datums für vorherige Studien
		
		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:
		  ○ Hinzufügen der kategorischen Juckreiz-Skala
		  ○ Hinzufügen des Patient Global Assessment of Treatment
		  ○ Hinzufügen von AKC, ACQ-5, SNOT-22
		  ○ Hinzufügen einer zweiten Frage zur Beurteilung des Juckreizes durch die Patienten
		  ○ Hinzufügen des Glykierten Hämoglobins (HbA1c) zu den Studienuntersuchungen
		  ○ Entfernen von 5-DP aus der Studienbewertung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Entfernen von Nässen/Krustenbildung aus der Studienbewertung ○ Entfernen von Periostin aus der Studienbewertung ○ Änderung von Häufigkeit und Zeitpunkten einiger Studienuntersuchungen • Klarstellung, dass die Visiten zu Woche 9, 10, 11 und 13, 14,15 telefonisch durchgeführt werden können • Sprachliche Änderungen der ADA-Untersuchungen • Änderung des Visiten-Fensters von zwei auf drei Tage • Redaktionelle Korrekturen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 <u>Ausschlusskriterien:</u> 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 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis etc.), neuro-entzündlichen Krankheiten, anderen schweren endokrinologischen, gastrointestinalen, metabolischen, pulmonalen oder lymphatischen Erkrankungen. Die spezifischen Begründungen für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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). 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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> Initialdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach wöchentlich 300 mg Dupilumab subkutan <u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> Initialdosis 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>Begleittherapie:</u> Verwendung von Emollentien zweimal täglich in allen Behandlungsarmen. An Stellen, an denen eine Behandlung mit TCS 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Rescue-Therapie: 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. **Follow-up Phase (12 Wochen):** 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 Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: 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 Sekundäre Key-Zielkriterien: • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Veränderung des POEM zu Woche 52 gegenüber Baseline • Veränderung des HADS zu Woche 52 gegenüber Baseline • Anzahl der symptomatischen Schübe bis Woche 52 • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des SNOT-22 zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 52 gegenüber Baseline • Veränderung des SNOT-22 zu Woche 52 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit Hautinfektions-TEAEs von Baseline bis Woche 52 • Anzahl von Hautinfektions-TEAEs, die systemisch behandelt werden müssen, von Baseline bis Woche 52 • Anzahl von schwerwiegenden TEAEs bis Woche 52 • Anzahl von TEAEs, die zum Absetzen der Studienmedikation führen, von Baseline bis Woche 52 <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:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 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 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	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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.
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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe wöchentlich eine Dupilumab oder Placebo Injektion subkutan verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Full Analysis Set (FAS):</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Das FAS wird für die Wirksamkeitsanalysen zu Woche 16 verwendet. <u>Per Protokoll-Analysis-Set (PPS):</u> Alle Patienten des FAS ohne schwere wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen <u>Woche 52 Analysis-Set:</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die ab dem Cut-Off-Datum randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Zusätzlich gibt es zu Woche 52 ein entsprechendes PPS. <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. 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 <u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u> 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).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. <u>Sicherheitsanalyse:</u> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <u>Weitere Endpunkte:</u> • Vitalparameter • 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) • Abstammung (kaukasisch / schwarz / asiatisch / andere) • Dauer der AD (< 26 Jahre / ≥ 26 Jahre)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• 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:
		  ○ Gruppe 1: inadäquate Responder
		  ○ Gruppe 2: inadäquate Responder oder CsA-Intoleranz
		  ○ Gruppe 3: Patienten, welche annährend 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)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Dupilumab-Gruppe 1(QW): a) 315 b) 315 c) 315 Dupilumab-Gruppe 2 (Q2W): a) 106 b) 110 c) 106 Kontrollgruppe: 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.

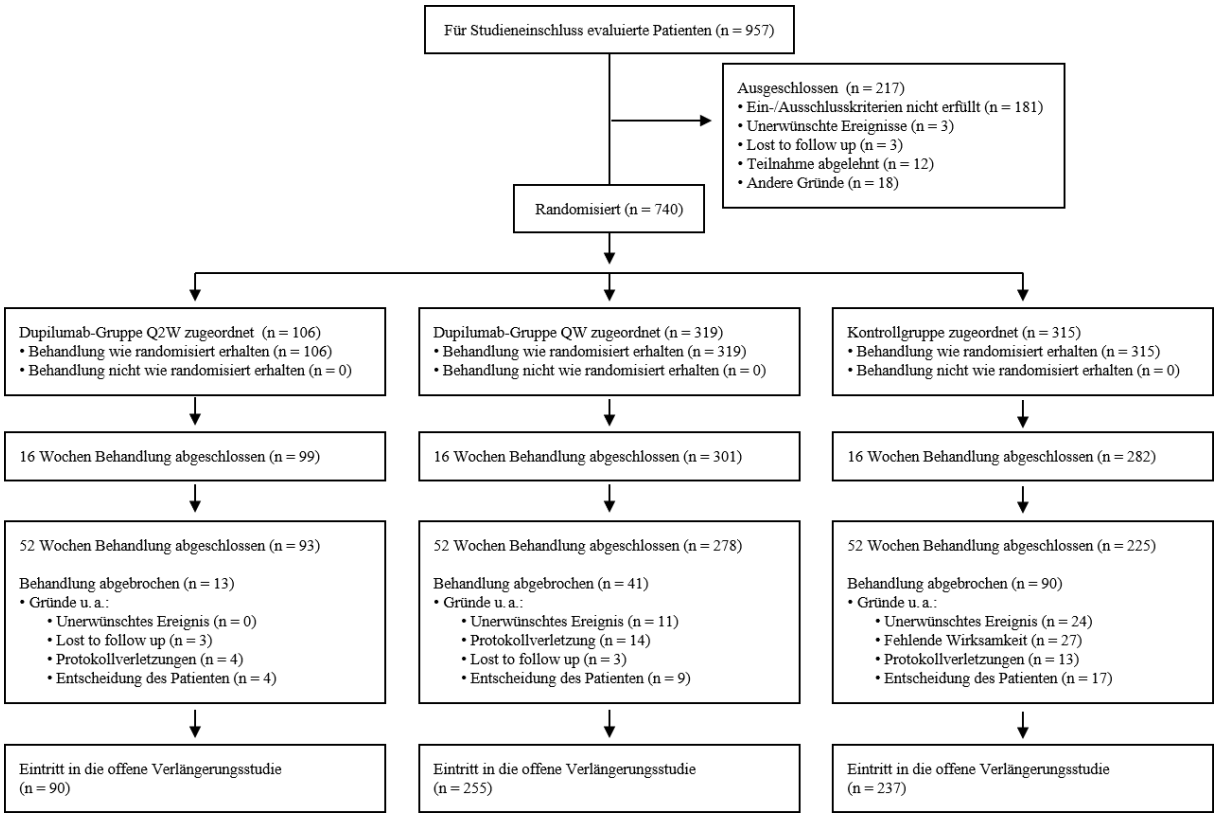


Abbildung 4-43 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie CHRONOS

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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie: AD-1652

Studie: R668-AD-1652

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 Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids In Patients, ≥6 Years To <12 Years Of Age, With Severe Atopic Dermatitis	CSR
Clinical Study Protocol 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	CSP

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-1652 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:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.
Am 30. Juli 2018 wurde der Sponsor darauf aufmerksam, dass Open-Label-Packlisten den Sendungen von Prüfpräparaten (IMPs) an bestimmte Standorte in Nordamerika beilagen. Es wurde sofort eine umfassende Untersuchung eingeleitet und es wurde festgestellt, dass 19 der 64 aktiven Studienzentren (18 in den Vereinigten Staaten und 1 in Kanada) und 68 von 144 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt randomisiert waren, potenziell betroffen sind. Die Untersuchungen zeigten, dass das Risiko der Entblindung auf Nachlieferungen beschränkt war, die IMP nur eines Typs (ausschließlich Dupilumab oder Placebo) oder ungleiche Mengen an IMP-Kits beinhalteten. 215 Nachlieferungen mit Packlisten, die potenziell unverblindete Informationen enthielten, wurden identifiziert. Die Erstlieferung von IMP an die Standorte wurde nicht als gefährdet angesehen, da diese Lieferungen gleiche Mengen von Kits sowohl von Dupilumab als auch von Placebo beinhalteten. Nach der Identifizierung der betroffenen Standorte unternahm der Sponsor Maßnahmen zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer möglichen Entblindung durch Personal und Beobachter vor Ort: Clinical Research Associates (CRAs), die an der Standortkommunikation und der anschließenden Dokumentensammlung beteiligt waren, wurden vorübergehend von der Überwachung aller Standorte ausgeschlossen. CRAs, deren Besuche für die folgenden Wochen geplant waren, wurden angewiesen, die Prüfung der Arzneimittel nicht abzuschließen (da die Dokumentation vor Ort noch unverblindete Informationen enthielt).

Unverblindete Beobachter wurden an die Standorte entsandt, um die Prüfung der Arzneimittel abzuschließen. Die unverblindeten Beobachter packten die Originalverpackungsliste in einen manipulationssicher versiegelten Umschlag und legten eine geschwärzte Kopie zu den Dokumenten der Studienzentren. Dies wurde bis zum 28. August 2018 abgeschlossen. Alle Kits in den betroffenen Lieferungen wurden im Interactive Response Technology (IRT)-System als "beschädigt" gekennzeichnet und bis zum 08.08.2018 ersetzt.
Der Sponsor hat keine Anhaltspunkte dafür, dass ein Patient sich seiner Zuordnung der Behandlungsgruppe als Folge dieses Vorfalls bewusst wurde. Nichtsdestotrotz erweiterte der Sponsor die Rekrutierung, um die Anzahl an Patienten ohne potenzieller Entblindung zu erhöhen, sodass weitere zuverlässige Studiendaten vorliegen. Der Sponsor fügte ein modifiziertes Full Analysis Set (mFAS) hinzu, das die Daten der 68 potenziell betroffenen Patienten ausschloss. Mit dem mFAS wurden unterstützend primäre und co-primäre Endpunkte und ausgewählte sekundäre Endpunkte analysiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenidentifizierung.
Am 30. Juli 2018 wurde der Sponsor darauf aufmerksam, dass Open-Label-Packlisten den Sendungen von Prüfpräparaten (IMPs) an bestimmte Standorte in Nordamerika beilagen. Es wurde sofort eine umfassende Untersuchung eingeleitet und es wurde festgestellt, dass 19 der 64 aktiven Studienzentren (18 in den Vereinigten Staaten und 1 in Kanada) und 68 von 144 Patienten, die zu diesem Zeitpunkt randomisiert waren, potenziell betroffen sind. Die Untersuchungen zeigten, dass das Risiko der Entblindung auf Nachlieferungen beschränkt war, die IMP nur eines Typs (ausschließlich Dupilumab oder Placebo) oder ungleiche Mengen an IMP-Kits beinhalteten. Zweihundertfünfzehn Nachlieferungen mit Packlisten, die potenziell unverblindete Informationen enthalten, wurden identifiziert. Die Erstlieferung von IMP an die Standorte wurde nicht als gefährdet angesehen, da diese Lieferungen gleiche Mengen von Kits sowohl von Dupilumab als auch von Placebo beinhalteten. Nach der Identifizierung der betroffenen Standorte unternahm der Sponsor Maßnahmen zur Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer möglichen Entblindung durch Personal und Beobachter vor Ort:
Clinical Research Associates (CRAs), die an der Standortkommunikation und der anschließenden Dokumentensammlung beteiligt waren, wurden vorübergehend von der Überwachung aller Standorte ferngehalten. CRAs, deren Besuche für die folgenden Wochen geplant waren, wurden angewiesen, die Prüfung der Arzneimittel nicht abzuschließen (da die Dokumentation vor Ort noch unverblindete Informationen enthielt).
Unverblindete Beobachter wurden an die Standorte entsandt, um die Prüfung der Arzneimittel abzuschließen. Die unverblindeten Beobachter packten die Originalverpackungsliste in einen manipulationssicher versiegelten Umschlag und legten eine geschwärzte Kopie zu den Dokumenten der Studienzentren. Dies wurde bis zum 28. August 2018 abgeschlossen. Alle Kits in den betroffenen Lieferungen wurden im Interactive

Response Technology (IRT)-System als "beschädigt" gekennzeichnet und bis zum 08.08.2018 ersetzt.
Der Sponsor hat keine Anhaltspunkte dafür, dass ein Prüfarzt oder anderes Personal des Prüfzentrums die Informationen in den Packlisten zur Bestimmung der Behandlungsgruppe für Patienten an ihrem Studienort nutzten, noch dass diese Informationen die Beurteilung der Wirksamkeit beeinflussten. Nichtsdestotrotz erweiterte der Sponsor die Rekrutierung, um die Anzahl an Patienten ohne potenzieller Entblindung zu erhöhen, sodass weitere zuverlässige Studiendaten vorliegen. Der Sponsor fügte ein modifiziertes Full Analysis Set (mFAS) hinzu,welches die Daten der 68 potenziell betroffenen Patienten ausschloss. Mit dem mFAS wurden unterstützend primäre und co-primäre Endpunkte und ausgewählte sekundäre Endpunkte analysiert.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: EASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: SCORAD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Juckreiz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: POEM

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schlafstörungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team

des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete

Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: CDLQI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AD-1224 (CHRONOS)

Studie: R668-AD-1224 (CHRONOS)

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	CSP

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:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: EASI

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: SCORAD

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Juckreiz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Zu Woche 16 liegen hohe Rücklaufquoten von 93,4 % in der Dupilumab-Gruppe und 93,0 % in der

Kontrollgruppe vor. Im Verlauf der Studie verringern sich diese Rücklaufquoten auf 74,5 % in der Dupilumab-Gruppe und 66,0 % in der Kontrollgruppe. In Anbetracht der langen Studiendauer sind diese Rücklaufquoten dennoch als hoch bzw. moderat zu bezeichnen. Weiterhin zeigen die Behandlungsgruppen nur geringe Gruppenunterschiede (< 15 %) auf. Aufgrund der umfänglichen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: POEM

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schlafstörungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit

den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: DLQI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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). Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme der Mitglieder des unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) blieb diese Studie für alle Patienten und an der Studie beteiligten Personen bis zur vorgegebenen Entblindung für die Durchführung der Studienauswertung verblindet. Es wurden verblindete Studienmedikamentenkits verwendet, die mit einem Medikamenten¬nummerierungssystem kodiert waren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, waren Listen, die diese Codes mit den Chargennummern der Produkte verknüpfen, für die an der Durchführung der Studie beteiligten Personen nicht zugänglich. Die Ergebnisse der Anti-Drug-Antikörper und der Arzneimittelkonzentration wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Das operative Team des Sponsors hatte erst nach der endgültigen Sperrung der Datenbank Zugang zu den Ergebnissen im Zusammenhang mit der Patientenzuordnung.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Ergänzende Analysen werden folgend als unveränderte Statistik-Outputs dargestellt. Hinweise zur Auswertung oder zu Fußnoten finden sich jeweils am Abschnittsende.

G.1: Ergänzende Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mFAS

AD-1652

Sensitivitätsanalyse mFAS: EASI 75

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	75 (73.5)	38.34 (23.00, 53.69)	<0.0001	5.18 (2.53, 10.61)	<0.0001	4.91 (2.51, 9.61)	<0.0001	2.06 (1.40, 3.02)	0.0002	0.49 (0.33, 0.71)
	Placebo(N=54)	19 (35.2)									

Sensitivitätsanalyse mFAS: EASI 90

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	47 (46.1)	38.67 (26.74, 50.60)	<0.0001	11.25 (3.73, 33.93)	<0.0001	5.73 (2.84, 11.55)	<0.0001	6.13 (2.34, 16.08)	0.0002	0.16 (0.06, 0.43)
	Placebo(N=54)	4 (7.4)									

Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Worst Itch Scale ≥ 4 Punkte)

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	55/100 (55.0)	43.89 (31.03, 56.75)	<0.0001	10.33 (3.99, 26.73)	<0.0001	6.19 (3.15, 12.15)	<0.0001	4.99 (2.31, 10.80)	<0.0001	0.20 (0.09, 0.43)
	Placebo(N=54)	6/ 54 (11.1)									

Sensitivitätsanalyse mFAS: Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.5 (1.78)	(-8.0, -1.1)	-4.8 (16.08)	7.82 (1.574)	7.359 (1.6208)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.7855	0.8 (-4.83, 6.39)	0.048 (-0.295,0.390)
	Placebo QW (N=54)	-5.3 (2.25)	(-9.7, -0.9)	-5.1 (16.86)	7.68 (1.545)	7.215 (1.7336)	54/0				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-12.1 (2.21)	(-16.5, -7.8)	-12.7 (23.08)	7.82 (1.574)	6.703 (1.8116)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.3761	-3.2 (-10.30, 3.89)	-0.152 (-0.490,0.185)
	Placebo QW (N=54)	-8.9 (2.89)	(-14.6, -3.3)	-9.1 (16.92)	7.68 (1.545)	6.960 (1.8340)	54/0				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-21.9 (2.48)	(-26.7, -17.0)	-22.3 (24.81)	7.82 (1.574)	5.976 (1.9852)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0055	-11.2 (-19.05, -3.28)	-0.482 (-0.822, -0.142)
	Placebo QW (N=54)	-10.7 (3.18)	(-16.9, -4.4)	-10.8 (17.78)	7.68 (1.545)	6.848 (1.9057)	54/0				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-28.3 (2.66)	(-33.5, -23.1)	-28.8 (25.21)	7.82 (1.574)	5.479 (2.0986)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0004	-15.2 (-23.65, -6.72)	-0.609 (-0.948, -0.269)
	Placebo QW (N=54)	-13.1 (3.43)	(-19.8, -6.4)	-13.2 (22.95)	7.68 (1.545)	6.628 (2.0325)	54/0				
Week 5	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-34.4 (2.88)	(-40.0, -28.7)	-34.7 (25.89)	7.82 (1.574)	5.038 (2.1865)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-19.3 (-28.37, -10.30)	-0.734 (-1.077,-0.391)
	Placebo QW (N=54)	-15.0 (3.62)	(-22.1, -7.9)	-15.2 (24.42)	7.68 (1.545)	6.481 (2.0798)	54/0				
Week 6	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-36.4 (2.97)	(-42.2, -30.5)	-36.6 (26.99)	7.82 (1.574)	4.873 (2.2207)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0002	-17.9 (-27.30, -8.57)	-0.655 (-0.997,-0.313)
	Placebo QW (N=54)	-18.4 (3.76)	(-25.8, -11.1)	-18.3 (26.29)	7.68 (1.545)	6.217 (2.1965)	54/0				
Week 7	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-38.9 (3.03)	(-44.8, -32.9)	-39.2 (28.38)	7.82 (1.574)	4.656 (2.2739)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-20.0 (-29.56, -10.39)	-0.710 (-1.051,-0.369)
	Placebo QW (N=54)	-18.9 (3.86)	(-26.5, -11.3)	-18.9 (26.13)	7.68 (1.545)	6.170 (2.2172)	54/0				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-41.3 (3.04)	(-47.3, -35.4)	-41.5 (27.41)	7.82 (1.574)	4.534 (2.3181)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-22.2 (-31.82, -12.55)	-0.782 (-1.122,-0.443)
	Placebo QW (N=54)	-19.1 (3.90)	(-26.8, -11.5)	-19.1 (27.80)	7.68 (1.545)	6.163 (2.2890)	54/0				
Week 9	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-46.7 (2.92)	(-52.5, -41.0)	-46.7 (27.76)	7.82 (1.574)	4.192 (2.3721)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-24.9 (-34.35, -15.53)	-0.889 (-1.225, -0.554)
	Placebo QW (N=54)	-21.8 (3.86)	(-29.4, -14.2)	-21.9 (26.49)	7.68 (1.545)	5.986 (2.3585)	53/1				
Week 10	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-48.4 (3.09)	(-54.5, -42.4)	-48.4 (28.65)	7.82 (1.574)	4.063 (2.4115)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.2 (-37.07, -17.26)	-0.925 (-1.262, -0.588)
	Placebo QW (N=54)	-21.3 (4.04)	(-29.2, -13.4)	-21.2 (28.14)	7.68 (1.545)	5.987 (2.3013)	53/1				
Week 11	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-48.7 (3.09)	(-54.7, -42.6)	-48.6 (29.28)	7.82 (1.574)	4.036 (2.4338)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.6 (-37.47, -17.70)	-0.944 (-1.282, -0.606)
	Placebo QW (N=54)	-21.1 (4.02)	(-29.0, -13.2)	-20.9 (26.60)	7.68 (1.545)	5.977 (2.1514)	53/1				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-49.5 (2.99)	(-55.4, -43.7)	-49.2 (28.28)	7.82 (1.574)	3.978 (2.3510)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.7 (-37.32, -18.11)	-0.976 (-1.314, -0.638)
	Placebo QW (N=54)	-21.8 (3.91)	(-29.5, -14.1)	-21.5 (26.45)	7.68 (1.545)	5.991 (2.2923)	52/2				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 13	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-52.2 (3.01)	(-58.1, -46.3)	-52.0 (28.51)	7.82 (1.574)	3.812 (2.4192)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-29.4 (-39.15, -19.74)	-1.022 (-1.359, -0.685)
	Placebo QW (N=54)	-22.8 (3.97)	(-30.6, -15.0)	-22.8 (27.74)	7.68 (1.545)	5.931 (2.4320)	51/3				
Week 14	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-52.9 (3.02)	(-58.8, -47.0)	-52.5 (29.50)	7.82 (1.574)	3.778 (2.4472)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-30.7 (-40.41, -20.96)	-1.062 (-1.399, -0.725)
	Placebo QW (N=54)	-22.2 (3.99)	(-30.0, -14.4)	-22.0 (25.88)	7.68 (1.545)	5.944 (2.2775)	51/3				
Week 15	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-54.4 (2.97)	(-60.3, -48.6)	-54.2 (28.76)	7.82 (1.574)	3.639 (2.4164)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-31.7 (-41.30, -22.08)	-1.106 (-1.442, -0.771)
	Placebo QW (N=54)	-22.8 (3.95)	(-30.5, -15.0)	-22.8 (27.08)	7.68 (1.545)	5.924 (2.4086)	52/2				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-54.6 (2.97)	(-60.4, -48.8)	-54.2 (28.87)	7.82 (1.574)	3.645 (2.4573)	96/6	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-32.9 (-42.49, -23.22)	-1.146 (-1.482, -0.810)
	Placebo QW (N=54)	-21.7 (3.96)	(-29.5, -14.0)	-21.6 (26.92)	7.68 (1.545)	6.003 (2.3537)	52/2				

Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-0.44 (0.110)	(-0.65, -0.22)	-0.46 (1.015)	7.82 (1.574)	7.359 (1.6208)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.8687	0.03 (-0.329, 0.389)	0.028 (-0.304, 0.360)
	Placebo QW (N=54)	-0.47 (0.148)	(-0.76, -0.18)	-0.46 (1.264)	7.68 (1.545)	7.215 (1.7336)	54/0				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-1.07 (0.141)	(-1.34, -0.79)	-1.11 (1.563)	7.82 (1.574)	6.703 (1.8116)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.1235	-0.36 (-0.828, 0.099)	-0.261 (-0.592, 0.071)
	Placebo QW (N=54)	-0.70 (0.192)	(-1.08, -0.32)	-0.72 (1.242)	7.68 (1.545)	6.960 (1.8340)	54/0				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-1.80 (0.164)	(-2.12, -1.47)	-1.84 (1.858)	7.82 (1.574)	5.976 (1.9852)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0004	-0.97 (-1.512, -0.438)	-0.603 (-0.934, -0.271)
	Placebo QW (N=54)	-0.82 (0.222)	(-1.26, -0.38)	-0.83 (1.245)	7.68 (1.545)	6.848 (1.9057)	54/0				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-2.29 (0.187)	(-2.66, -1.93)	-2.34 (2.057)	7.82 (1.574)	5.479 (2.0986)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.24 (-1.855, -0.628)	-0.671 (-1.003, -0.340)
	Placebo QW (N=54)	-1.05 (0.254)	(-1.55, -0.55)	-1.05 (1.641)	7.68 (1.545)	6.628 (2.0325)	54/0				
Week 5	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-2.74 (0.198)	(-3.13, -2.35)	-2.78 (2.166)	7.82 (1.574)	5.038 (2.1865)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.53 (-2.182, -0.885)	-0.786 (-1.118, -0.453)
	Placebo QW (N=54)	-1.20 (0.268)	(-1.73, -0.68)	-1.20 (1.714)	7.68 (1.545)	6.481 (2.0798)	54/0				
Week 6	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-2.91 (0.211)	(-3.33, -2.50)	-2.94 (2.271)	7.82 (1.574)	4.873 (2.2207)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.42 (-2.113, -0.731)	-0.684 (-1.016, -0.352)
	Placebo QW (N=54)	-1.49 (0.286)	(-2.05, -0.93)	-1.46 (1.989)	7.68 (1.545)	6.217 (2.1965)	54/0				

Week 7	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.12 (0.217)	(-3.54, -2.69)	-3.16 (2.358)	7.82 (1.574)	4.656 (2.2739)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.59 (-2.299, -0.877)	-0.741 (-1.074, -0.409)
	Placebo QW (N=54)	-1.53 (0.294)	(-2.11, -0.95)	-1.51 (2.042)	7.68 (1.545)	6.170 (2.2172)	54/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.25 (0.219)	(-3.68, -2.82)	-3.28 (2.308)	7.82 (1.574)	4.534 (2.3181)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.71 (-2.428, -0.995)	-0.793 (-1.125, -0.461)
	Placebo QW (N=54)	-1.54 (0.297)	(-2.12, -0.96)	-1.51 (2.087)	7.68 (1.545)	6.163 (2.2890)	54/0				
Week 9	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.60 (0.218)	(-4.03, -3.18)	-3.63 (2.270)	7.82 (1.574)	4.192 (2.3721)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.89 (-2.605, -1.167)	-0.869 (-1.201, -0.538)
	Placebo QW (N=54)	-1.72 (0.298)	(-2.30, -1.13)	-1.69 (2.090)	7.68 (1.545)	5.986 (2.3585)	53/1				
Week 10	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.74 (0.223)	(-4.18, -3.30)	-3.75 (2.334)	7.82 (1.574)	4.063 (2.4115)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.01 (-2.742, -1.274)	-0.907 (-1.239, -0.576)
	Placebo QW (N=54)	-1.73 (0.304)	(-2.33, -1.13)	-1.69 (2.139)	7.68 (1.545)	5.987 (2.3013)	53/1				
Week 11	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.77 (0.222)	(-4.20, -3.33)	-3.78 (2.373)	7.82 (1.574)	4.036 (2.4338)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.02 (-2.751, -1.290)	-0.918 (-1.250, -0.586)
	Placebo QW (N=54)	-1.75 (0.303)	(-2.34, -1.15)	-1.70 (2.077)	7.68 (1.545)	5.977 (2.1514)	53/1				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.84 (0.219)	(-4.27, -3.41)	-3.84 (2.327)	7.82 (1.574)	3.978 (2.3510)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.09 (-2.816, -1.374)	-0.965 (-1.297, -0.633)
	Placebo QW (N=54)	-1.75 (0.299)	(-2.33, -1.16)	-1.69 (2.072)	7.68 (1.545)	5.991 (2.2923)	52/2				

Week 13	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.00 (0.224)	(-4.44, -3.57)	-4.01 (2.307)	7.82 (1.574)	3.812 (2.4192)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.21 (-2.949, -1.477)	-0.999 (-1.331, -0.667)
	Placebo QW (N=54)	-1.79 (0.305)	(-2.39, -1.19)	-1.75 (2.121)	7.68 (1.545)	5.931 (2.4320)	51/3				
Week 14	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.04 (0.222)	(-4.48, -3.61)	-4.04 (2.331)	7.82 (1.574)	3.778 (2.4472)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.26 (-2.984, -1.529)	-1.030 (-1.362, -0.698)
	Placebo QW (N=54)	-1.79 (0.302)	(-2.38, -1.19)	-1.73 (2.028)	7.68 (1.545)	5.944 (2.2775)	51/3				
Week 15	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.17 (0.223)	(-4.61, -3.74)	-4.18 (2.316)	7.82 (1.574)	3.639 (2.4164)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.38 (-3.114, -1.647)	-1.078 (-1.411, -0.746)
	Placebo QW (N=54)	-1.79 (0.305)	(-2.39, -1.20)	-1.75 (2.082)	7.68 (1.545)	5.924 (2.4086)	52/2				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.18 (0.224)	(-4.62, -3.74)	-4.17 (2.347)	7.82 (1.574)	3.645 (2.4573)	96/6	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.45 (-3.190, -1.713)	-1.106 (-1.440, -0.773)
	Placebo QW (N=54)	-1.73 (0.306)	(-2.33, -1.13)	-1.67 (2.043)	7.68 (1.545)	6.003 (2.3537)	52/2				

Sensitivitätsanalyse mFAS: SCORAD 75

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	27 (26.5)	22.77 (12.83, 32.70)	0.0005	9.62 (2.18, 42.53)	0.0028	4.46 (1.91, 10.38)	0.0005	7.03 (1.74, 28.38)	0.0062	0.14 (0.04, 0.57)
	Placebo(N=54)	2 (3.7)									

Sensitivitätsanalyse mFAS: SCORAD 90

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	4 (3.9)	3.92 (0.15, 7.69)	0.1421	7.974E10 (7.974E10, 7.974E10)		4.76 (0.59, 38.08)	0.1417	4.27 (0.23, 78.69)	0.2861	0.23 (0.01, 4.31)
	Placebo(N=54)	0									

Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	62/100 (62.0)	36.07 (21.00, 51.14)	<0.0001	4.91 (2.33, 10.35)	<0.0001	4.19 (2.17, 8.11)	<0.0001	2.40 (1.49, 3.85)	0.0003	0.42 (0.26, 0.67)
	Placebo(N=54)	14/ 54 (25.9)									

Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des POEM

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-7.5 (0.59)	(-8.6, -6.3)	-7.6 (6.41)	21.7 (5.45)	14.01 (7.074)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0004	-3.5 (-5.43, -1.55)	-0.603 (-0.938, -0.268)
	Placebo QW (N=54)	-4.0 (0.80)	(-5.5, -2.4)	-4.1 (5.06)	21.5 (4.77)	17.35 (6.067)	53/1				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-11.1 (0.67)	(-12.4, -9.8)	-11.1 (7.52)	21.7 (5.45)	10.60 (7.013)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.75, -4.35)	-0.987 (-1.318, -0.655)
	Placebo QW (N=54)	-4.6 (0.91)	(-6.3, -2.8)	-4.4 (6.08)	21.5 (4.77)	17.07 (7.071)	54/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-12.8 (0.66)	(-14.1, -11.5)	-12.8 (6.99)	21.7 (5.45)	8.91 (6.680)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-7.3 (-9.50, -5.20)	-1.131 (-1.462, -0.800)
	Placebo QW (N=54)	-5.4 (0.89)	(-7.2, -3.7)	-5.3 (6.86)	21.5 (4.77)	16.19 (7.271)	54/0				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-13.9 (0.68)	(-15.3, -12.6)	-13.9 (7.10)	21.7 (5.45)	7.74 (6.463)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-9.0 (-11.19, -6.75)	-1.343 (-1.676, -1.011)
	Placebo QW (N=54)	-5.0 (0.92)	(-6.8, -3.2)	-4.8 (7.59)	21.5 (4.77)	16.64 (7.604)	53/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-13.7 (0.73)	(-15.1, -12.2)	-13.6 (7.07)	21.7 (5.45)	8.06 (6.735)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-8.0 (-10.36, -5.56)	-1.106 (-1.439, -0.773)
	Placebo QW (N=54)	-5.7 (0.99)	(-7.6, -3.7)	-5.5 (8.75)	21.5 (4.77)	15.97 (8.578)	53/1				

Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-1.6 (0.25)	(-2.1, -1.1)	-1.7 (2.59)	7.0 (2.74)	5.33 (3.146)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.4267	-0.3 (-1.16, 0.49)	-0.137 (-0.473,0.200)
	Placebo QW (N=54)	-1.2 (0.34)	(-1.9, -0.6)	-1.1 (2.51)	6.2 (2.89)	5.12 (3.018)	53/1				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-2.2 (0.28)	(-2.7, -1.6)	-2.4 (3.01)	7.0 (2.74)	4.61 (2.959)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0340	-1.0 (-1.91, -0.07)	-0.363 (-0.699,-0.027)
	Placebo QW (N=54)	-1.2 (0.38)	(-1.9, -0.5)	-1.0 (3.24)	6.2 (2.89)	5.21 (3.166)	53/1				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.1 (0.27)	(-3.7, -2.6)	-3.3 (3.27)	7.0 (2.74)	3.75 (2.811)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0010	-1.5 (-2.42, -0.61)	-0.560 (-0.896,-0.225)
	Placebo QW (N=54)	-1.6 (0.38)	(-2.3, -0.9)	-1.3 (2.81)	6.2 (2.89)	4.95 (3.112)	52/2				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-3.6 (0.27)	(-4.1, -3.1)	-3.8 (3.28)	7.0 (2.74)	3.27 (2.817)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0001	-1.8 (-2.66, -0.85)	-0.648 (-0.983,-0.314)
	Placebo QW (N=54)	-1.8 (0.37)	(-2.6, -1.1)	-1.5 (2.80)	6.2 (2.89)	4.70 (3.077)	54/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.1 (0.28)	(-4.7, -3.6)	-4.3 (3.60)	7.0 (2.74)	2.75 (2.766)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.0 (-2.97, -1.12)	-0.738 (-1.072,-0.403)
	Placebo QW (N=54)	-2.1 (0.38)	(-2.8, -1.3)	-1.7 (2.76)	6.2 (2.89)	4.56 (3.085)	54/0				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.7 (0.27)	(-5.2, -4.2)	-4.8 (3.29)	7.0 (2.74)	2.18 (2.602)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.0 (-2.86, -1.11)	-0.759 (-1.094,-0.423)
	Placebo QW (N=54)	-2.7 (0.36)	(-3.4, -2.0)	-2.3 (2.94)	6.2 (2.89)	3.92 (2.998)	53/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.6 (0.28)	(-5.1, -4.0)	-4.7 (3.24)	7.0 (2.74)	2.28 (2.719)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.3 (-3.23, -1.37)	-0.831 (-1.166,-0.495)
	Placebo QW (N=54)	-2.3 (0.39)	(-3.0, -1.5)	-1.9 (3.18)	6.2 (2.89)	4.29 (3.301)	53/1	53			

Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-6.1 (0.83)	(-7.8, -4.5) (-7.5, -3.1)	-6.7 (8.16)	59.0 (12.99)	52.29 (11.695)	98/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.5233	-0.9 (-3.63, 1.84)	-0.112 (-0.456,0.232)
	Placebo QW (N=54)	-5.3 (1.12)		-4.2 (9.58)	53.4 (13.51)	49.21 (13.033)	52/1				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-7.8 (0.90)	(-9.6, -6.1) (-8.6, -3.8)	-8.9 (11.02)	59.0 (12.99)	50.15 (10.953)	99/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.2913	-1.6 (-4.59, 1.38)	-0.184 (-0.524,0.157)
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-10.6 (0.90)	(-12.3, -8.8) (-9.6, -4.8)	-11.9 (11.26)	59.0 (12.99)	47.15 (10.406)	96/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0255	-3.4 (-6.36, -0.41)	-0.389 (-0.730,-0.048)
	Placebo QW (N=54)	-7.2 (1.22)		-5.5 (10.58)	53.4 (13.51)	47.92 (11.189)	53/0				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-12.5 (0.84)	(-14.1, -10.8) (-10.7, -6.3)	-13.7 (10.96)	59.0 (12.99)	45.34 (8.750)	98/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0049	-4.0 (-6.77, -1.21)	-0.491 (-0.834,-0.149)
	Placebo QW (N=54)	-8.5 (1.14)		-6.3 (11.38)	53.4 (13.51)	47.10 (11.250)	52/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-13.1 (0.87)	(-14.8, -11.4) (-10.3, -5.7)	-14.3 (11.73)	59.0 (12.99)	44.71 (9.540)	98/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0005	-5.1 (-8.02, -2.26)	-0.611 (-0.954,-0.269)
	Placebo QW (N=54)	-8.0 (1.19)		-5.9 (9.84)	53.4 (13.51)	47.50 (11.032)	52/1				

Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-6.2 (0.90)	(-8.0, -4.5)	-7.0 (9.55)	60.9 (13.52)	53.91 (11.864)	98/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.8900	0.2 (-2.75, 3.17)	0.024 (-0.317,0.365)
	Placebo QW (N=54)	-6.4 (1.22)	(-8.8, -4.0)	-5.3 (9.87)	55.8 (12.80)	50.45 (13.153)	52/1				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-9.0 (0.96)	(-10.9, -7.1)	-9.8 (11.80)	60.9 (13.52)	51.06 (11.780)	99/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.6273	-0.8 (-3.96, 2.39)	-0.084 (-0.424,0.256)
	Placebo QW (N=54)	-8.2 (1.31)	(-10.8, -5.7)	-6.8 (9.09)	55.8 (12.80)	48.99 (11.649)	53/0				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-11.5 (0.93)	(-13.4, -9.7)	-12.6 (11.92)	60.9 (13.52)	48.29 (11.431)	98/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.1211	-2.4 (-5.47, 0.64)	-0.269 (-0.609,0.071)
	Placebo QW (N=54)	-9.1 (1.26)	(-11.6, -6.7)	-7.5 (9.33)	55.8 (12.80)	48.27 (10.262)	53/0				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-14.1 (0.95)	(-16.0, -12.3)	-15.1 (12.39)	60.9 (13.52)	45.76 (10.041)	98/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0196	-3.7 (-6.87, -0.60)	-0.406 (-0.747, -0.065)
	Placebo QW (N=54)	-10.4 (1.29)	(-12.9, -7.8)	-8.3 (11.11)	55.8 (12.80)	47.44 (11.426)	52/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-13.6 (0.98)	(-15.5, -11.7)	-14.6 (12.63)	60.9 (13.52)	46.26 (10.757)	98/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0701	-3.0 (-6.20, 0.25)	-0.315 (-0.656,0.026)
	Placebo QW (N=54)	-10.6 (1.33)	(-13.2, -8.0)	-8.8 (9.89)	55.8 (12.80)	46.99 (11.710)	52/1				

Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einem CDLQI von 0 oder 1

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	29 (28.4)	24.73 (14.63, 34.83)	0.0002	10.51 (2.40, 46.13)	0.0018	4.68 (2.05, 10.66)	0.0002	7.70 (1.91, 31.02)	0.0041	0.13 (0.03, 0.52)
	Placebo(N=54)	2 (3.7)									

Sensitivitätsanalyse mFAS: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI um ≥ 6 Punkte

			Dupilumab vs. PBO								
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=102)	75/ 93 (80.6)	33.71 (17.59, 49.82)	<0.0001	5.06 (2.32, 11.04)	<0.0001	4.78 (2.27, 10.08)	<0.0001	1.73 (1.26, 2.36)	0.0006	0.58 (0.42, 0.79)
	Placebo(N=54)	23/ 49 (46.9)									

Sensitivitätsanalyse mFAS: Veränderung des CDLQI

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-6.7 (0.48)	(-7.6, -5.7)	-7.2 (6.32)	16.8 (7.73)	9.65 (6.537)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0025	-2.4 (-4.02, -0.85)	-0.516 (-0.852,-0.181)
	Placebo QW (N=54)	-4.2 (0.65)	(-5.5, -2.9)	-3.9 (4.15)	14.6 (7.11)	10.76 (6.432)	53/1	53/1			
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-8.1 (0.50)	(-9.1, -7.1)	-8.5 (6.59)	16.8 (7.73)	8.27 (5.993)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-3.7 (-5.32, -2.02)	-0.745 (-1.080,-0.410)
	Placebo QW (N=54)	-4.4 (0.68)	(-5.8, -3.1)	-3.9 (5.12)	14.6 (7.11)	10.76 (6.576)	54/0	54/0			
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-10.1 (0.50)	(-11.1, -9.2)	-10.7 (7.05)	16.8 (7.73)	6.13 (5.604)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-3.9 (-5.50, -2.25)	-0.798 (-1.134,-0.463)
	Placebo QW (N=54)	-6.3 (0.67)	(-7.6, -5.0)	-5.4 (5.81)	14.6 (7.11)	9.17 (5.531)	54/0				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-11.3 (0.44)	(-12.2, -10.4)	-11.9 (7.18)	16.8 (7.73)	4.90 (4.486)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.1 (-6.54, -3.62)	-1.165 (-1.500,-0.829)
	Placebo QW (N=54)	-6.2 (0.60)	(-7.4, -5.0)	-5.3 (5.67)	14.6 (7.11)	9.27 (5.657)	53/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-11.3 (0.54)	(-12., -10.2)	-11.9 (7.70)	16.8 (7.73)	4.95 (4.959)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.8(-7.57, -3.99)	-1.084 (-1.420,-0.747)
	Placebo QW (N=54)	-5.5 (0.74)	(-7.0, -4.1)	-4.7 (6.04)	14.6 (7.11)	9.96 (7.256)	52/2				

Only patients (15kg to less than 60kg for Q4W treatment regimen) are included in analysis.
Binary endpoint measurements:
Note: Missing observed values were imputed by LOCF (Last observation carried forward) method.
[1] Difference is Dupilumab minus Placebo. C.I. = Confidence interval calculated using normal approximation.
[2] P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by region and baseline weight group [<30 kg vs >=30 kg].
[3] Odds ratio and relative risk were derived from logistic regression with treatment, randomization strata (region and baseline weight group [<30 kg vs >=30 kg]) as fixed factors.
[4] Peto OR calculation is based on Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71) and its P-value is derived using a normal approximation.
Continuous endpoint measurements:
Note: 12345 and 54321 with imputation size 40. No imputation will be made for patients with baseline missing.
[1] The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (Dupilumab group vs. Placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement ascovariate and the treatment, randomization strata (region [North America vs Europe] and baseline weight group [<30 kg vs >=30 kg]) as fixed factors.

G.2: MMRM-Analyse von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten

AD-1652

MMRM-Analyse: Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-0.53 (0.108)	-0.58 (1.134)	7.87 (1.499)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.5896	-0.10 (-0.458, 0.261)	-0.086 (-0.401,0.229)
	Placebo (N=59)	-0.43 (0.150)	-0.41 (1.246)	7.56 (1.624)	59				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-1.27 (0.147)	-1.33 (1.768)	7.87 (1.499)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0541	-0.49 (-0.985, 0.009)	-0.309 (-0.624,0.005)
	Placebo (N=59)	-0.78 (0.206)	-0.75 (1.323)	7.56 (1.624)	59				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-1.96 (0.163)	-2.02 (2.036)	7.87 (1.499)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0001	-1.08 (-1.632, -0.531)	-0.619 (-0.934,-0.304)
	Placebo (N=59)	-0.87 (0.228)	-0.83 (1.249)	7.56 (1.624)	59				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.39 (0.179)	-2.47 (2.183)	7.87 (1.499)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-1.29 (-1.901, -0.688)	-0.672 (-0.987,-0.357)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo (N=59)	-1.10 (0.251)	-1.04 (1.632)	7.56 (1.624)	59				
Week 5	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.82 (0.186)	-2.89 (2.259)	7.87 (1.499)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-1.56 (-2.193, -0.928)	-0.777 (-1.092,-0.462)
	Placebo (N=59)	-1.26 (0.262)	-1.21 (1.694)	7.56 (1.624)	59				
Week 6	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.93 (0.195)	-3.02 (2.345)	7.87 (1.499)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-1.42 (-2.085, -0.760)	-0.676 (-0.991,-0.361)
	Placebo (N=59)	-1.51 (0.274)	-1.44 (1.935)	7.56 (1.624)	59				
Week 7	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.18 (0.202)	-3.26 (2.425)	7.87 (1.499)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-1.60 (-2.290, -0.918)	-0.736 (-1.051,-0.422)
	Placebo (N=59)	-1.57 (0.284)	-1.50 (1.986)	7.56 (1.624)	59				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.26 (0.204)	-3.30 (2.370)	7.87 (1.506)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-1.70 (-2.393, -1.009)	-0.774 (-1.089,-0.459)
	Placebo (N=59)	-1.56 (0.287)	-1.50 (2.034)	7.56 (1.624)	59				
Week 9	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.57 (0.206)	-3.63 (2.413)	7.86 (1.494)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-1.89 (-2.593, -1.189)	-0.849 (-1.164,-0.534)
	Placebo (N=59)	-1.68 (0.291)	-1.63 (2.048)	7.54 (1.627)	58				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 10	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.67 (0.210)	-3.73 (2.457)	7.86 (1.494)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-1.98 (-2.697, -1.268)	-0.875 (-1.190,-0.560)
	Placebo (N=59)	-1.68 (0.296)	-1.63 (2.103)	7.54 (1.627)	58				
Week 11	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.74 (0.210)	-3.80 (2.475)	7.86 (1.494)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.04 (-2.752, -1.324)	-0.900 (-1.216,-0.585)
	Placebo (N=59)	-1.70 (0.296)	-1.63 (2.052)	7.54 (1.627)	58				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.80 (0.208)	-3.86 (2.442)	7.85 (1.497)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.15 (-2.864, -1.446)	-0.959 (-1.274,-0.643)
	Placebo (N=59)	-1.64 (0.294)	-1.54 (2.072)	7.52 (1.636)	57				
Week 13	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.97 (0.212)	-4.01 (2.444)	7.87 (1.486)	115	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.28 (-3.001, -1.559)	-0.999 (-1.314,-0.683)
	Placebo (N=59)	-1.69 (0.299)	-1.64 (2.104)	7.58 (1.596)	56				
Week 14	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.99 (0.210)	-4.05 (2.459)	7.87 (1.486)	115	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.30 (-3.018, -1.587)	-1.016 (-1.332,-0.700)
	Placebo (N=59)	-1.69 (0.297)	-1.63 (2.006)	7.58 (1.596)	56				
Week 15	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.14 (0.210)	-4.17 (2.410)	7.85 (1.504)	115	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.47 (-3.185, -1.756)	-1.092 (-1.408,-0.776)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo (N=59)	-1.67 (0.296)	-1.57 (2.048)	7.52 (1.636)	57				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.13 (0.212)	-4.10 (2.431)	7.81 (1.494)	113	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.51 (-3.230, -1.787)	-1.098 (-1.414,-0.782)
	Placebo (N=59)	-1.62 (0.299)	-1.52 (2.016)	7.52 (1.636)	57				

MMRM-Analyse: prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-4.5 (1.78)	(-8.0, -1.1)	-4.8 (16.08)	7.82 (1.574)	7.359 (1.6208)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.7855	0.8 (-4.83, 6.39)	0.048 (-0.295,0.390)
	Placebo QW (N=54)	-5.3 (2.25)	(-9.7, -0.9)	-5.1 (16.86)	7.68 (1.545)	7.215 (1.7336)	54/0				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-12.1 (2.21)	(-16.5, -7.8)	-12.7 (23.08)	7.82 (1.574)	6.703 (1.8116)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.3761	-3.2 (-10.30, 3.89)	-0.152 (-0.490,0.185)
	Placebo QW (N=54)	-8.9 (2.89)	(-14.6, -3.3)	-9.1 (16.92)	7.68 (1.545)	6.960 (1.8340)	54/0				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-21.9 (2.48)	(-26.7, -17.0)	-22.3 (24.81)	7.82 (1.574)	5.976 (1.9852)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0055	-11.2 (-19.05, -3.28)	-0.482 (-0.822,-0.142)
	Placebo QW (N=54)	-10.7 (3.18)	(-16.9, -4.4)	-10.8 (17.78)	7.68 (1.545)	6.848 (1.9057)	54/0				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-28.3 (2.66)	(-33.5, -23.1)	-28.8 (25.21)	7.82 (1.574)	5.479 (2.0986)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0004	-15.2 (-23.65, -6.72)	-0.609 (-0.948,-0.269)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 5	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-34.4 (2.88)	(-40.0, -28.7)	-34.7 (25.89)	7.82 (1.574)	5.038 (2.1865)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-19.3 (-28.37, -10.30)	-0.734 (-1.077,-0.391)
	Placebo QW (N=54)	-15.0 (3.62)	(-22.1, -7.9)	-15.2 (24.42)	7.68 (1.545)	6.481 (2.0798)	54/0				
Week 6	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-36.4 (2.97)	(-42.2, -30.5)	-36.6 (26.99)	7.82 (1.574)	4.873 (2.2207)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0002	-17.9 (-27.30, -8.57)	-0.655 (-0.997,-0.313)
	Placebo QW (N=54)	-18.4 (3.76)	(-25.8, -11.1)	-18.3 (26.29)	7.68 (1.545)	6.217 (2.1965)	54/0				
Week 7	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-38.9 (3.03)	(-44.8, -32.9)	-39.2 (28.38)	7.82 (1.574)	4.656 (2.2739)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-20.0 (-29.56, -10.39)	-0.710 (-1.051,-0.369)
	Placebo QW (N=54)	-18.9 (3.86)	(-26.5, -11.3)	-18.9 (26.13)	7.68 (1.545)	6.170 (2.2172)	54/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-41.3 (3.04)	(-47.3, -35.4)	-41.5 (27.41)	7.82 (1.574)	4.534 (2.3181)	100/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-22.2 (-31.82, -12.55)	-0.782 (-1.122,-0.443)
	Placebo QW (N=54)	-19.1 (3.90)	(-26.8, -11.5)	-19.1 (27.80)	7.68 (1.545)	6.163 (2.2890)	54/0				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 9	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-46.7 (2.92)	(-52.5, -41.0)	-46.7 (27.76)	7.82 (1.574)	4.192 (2.3721)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-24.9 (-34.35, -15.53)	-0.889 (-1.225,-0.554)
	Placebo QW (N=54)	-21.8 (3.86)	(-29.4, -14.2)	-21.9 (26.49)	7.68 (1.545)	5.986 (2.3585)	53/1				
Week 10	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-48.4 (3.09)	(-54.5, -42.4)	-48.4 (28.65)	7.82 (1.574)	4.063 (2.4115)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.2 (-37.07, -17.26)	-0.925 (-1.262,-0.588)
	Placebo QW (N=54)	-21.3 (4.04)	(-29.2, -13.4)	-21.2 (28.14)	7.68 (1.545)	5.987 (2.3013)	53/1				
Week 11	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-48.7 (3.09)	(-54.7, -42.6)	-48.6 (29.28)	7.82 (1.574)	4.036 (2.4338)	99/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.6 (-37.47, -17.70)	-0.944 (-1.282,-0.606)
	Placebo QW (N=54)	-21.1 (4.02)	(-29.0, -13.2)	-20.9 (26.60)	7.68 (1.545)	5.977 (2.1514)	53/1				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-49.5 (2.99)	(-55.4, -43.7)	-49.2 (28.28)	7.82 (1.574)	3.978 (2.3510)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.7 (-37.32, -18.11)	-0.976 (-1.314,-0.638)
	Placebo QW (N=54)	-21.8 (3.91)	(-29.5, -14.1)	-21.5 (26.45)	7.68 (1.545)	5.991 (2.2923)	52/2				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 13	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-52.2 (3.01)	(-58.1, -46.3)	-52.0 (28.51)	7.82 (1.574)	3.812 (2.4192)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-29.4 (-39.15, -19.74)	-1.022 (-1.359,-0.685)
	Placebo QW (N=54)	-22.8 (3.97)	(-30.6, -15.0)	-22.8 (27.74)	7.68 (1.545)	5.931 (2.4320)	51/3				
Week 14	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-52.9 (3.02)	(-58.8, -47.0)	-52.5 (29.50)	7.82 (1.574)	3.778 (2.4472)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-30.7 (-40.41, -20.96)	-1.062 (-1.399,-0.725)
	Placebo QW (N=54)	-22.2 (3.99)	(-30.0, -14.4)	-22.0 (25.88)	7.68 (1.545)	5.944 (2.2775)	51/3				
Week 15	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-54.4 (2.97)	(-60.3, -48.6)	-54.2 (28.76)	7.82 (1.574)	3.639 (2.4164)	98/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-31.7 (-41.30, -22.08)	-1.106 (-1.442,-0.771)
	Placebo QW (N=54)	-22.8 (3.95)	(-30.5, -15.0)	-22.8 (27.08)	7.68 (1.545)	5.924 (2.4086)	52/2				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=102)	-54.6 (2.97)	(-60.4, -48.8)	-54.2 (28.87)	7.82 (1.574)	3.645 (2.4573)	96/6	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-32.9 (-42.49, -23.22)	-1.146 (-1.482,-0.810)
	Placebo QW (N=54)	-21.7 (3.96)	(-29.5, -14.0)	-21.6 (26.92)	7.68 (1.545)	6.003 (2.3537)	52/2				

MMRM-Analyse: Veränderung des POEM

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-7.47 (0.563)	-7.55 (6.694)	21.28 (5.594)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0006	-3.31 (-5.191, -1.430)	-0.555 (-0.871,-0.240)
	Placebo (N=59)	-4.16 (0.785)	-4.43 (5.106)	21.78 (4.565)	58				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-10.83 (0.622)	-10.87 (7.591)	21.32 (5.572)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-6.41 (-8.490, -4.328)	-0.966 (-1.280,-0.652)
	Placebo (N=59)	-4.42 (0.867)	-4.58 (6.117)	21.56 (4.822)	59				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-12.54 (0.604)	-12.60 (7.007)	21.22 (5.559)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-7.27 (-9.287, -5.255)	-1.132 (-1.446,-0.818)
	Placebo (N=59)	-5.26 (0.840)	-5.42 (6.818)	21.56 (4.822)	59				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.66 (0.631)	-13.70 (7.250)	21.23 (5.601)	115	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-9.03 (-11.139, -6.917)	-1.346 (-1.660,-1.031)
	Placebo (N=59)	-4.63 (0.879)	-4.84 (7.450)	21.57 (4.863)	58				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.64 (0.666)	-13.76 (6.999)	21.29 (5.590)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-8.78 (-11.020, -6.549)	-1.237 (-1.552,-0.922)
	Placebo (N=59)	-4.85 (0.931)	-5.07 (8.915)	21.57 (4.863)	58				

MMRM-Analyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-1.68 (0.248)	-1.72 (2.851)	6.78 (2.886)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.1901	-0.55 (-1.386, 0.277)	-0.211 (-0.527,0.105)
	Placebo (N=59)	-1.12 (0.346)	-1.02 (2.690)	6.24 (2.855)	58				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.40 (0.261)	-2.55 (3.129)	6.79 (2.888)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0101	-1.16 (-2.035, -0.280)	-0.416 (-0.732,-0.101)
	Placebo (N=59)	-1.25 (0.365)	-1.12 (3.146)	6.39 (2.762)	58				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.05 (0.259)	-3.18 (3.383)	6.79 (2.876)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0011	-1.46 (-2.333, -0.590)	-0.529 (-0.845,-0.214)
	Placebo (N=59)	-1.59 (0.363)	-1.49 (2.773)	6.31 (2.820)	57				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.52 (0.259)	-3.65 (3.421)	6.79 (2.876)	118	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0002	-1.69 (-2.565, -0.824)	-0.612 (-0.927,-0.298)
	Placebo (N=59)	-1.83 (0.362)	-1.65 (2.779)	6.29 (2.858)	59				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.97 (0.261)	-4.10 (3.673)	6.77 (2.875)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.09 (-2.962, -1.210)	-0.749 (-1.064,-0.434)
	Placebo (N=59)	-1.88 (0.364)	-1.67 (2.769)	6.29 (2.858)	59				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.42 (0.260)	-4.54 (3.572)	6.76 (2.887)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.13 (-3.000, -1.254)	-0.769 (-1.084,-0.453)
	Placebo (N=59)	-2.29 (0.363)	-2.09 (2.970)	6.24 (2.863)	58				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.39 (0.263)	-4.51 (3.406)	6.77 (2.875)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-2.30 (-3.182, -1.410)	-0.818 (-1.134,-0.502)
	Placebo (N=59)	-2.09 (0.368)	-1.89 (3.147)	6.24 (2.863)	58				

MMRM-Analyse: Veränderung der PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-6.12 (0.859)	-6.68 (10.181)	59.65 (13.530)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.7231	0.52 (-2.361, 3.396)	0.057 (-0.262,0.377)
	Placebo (N=59)	-6.64 (1.199)	-5.98 (10.086)	56.71 (12.660)	57				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-8.28 (0.877)	-8.91 (11.402)	59.71 (13.488)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.9864	-0.03 (-2.963, 2.912)	-0.003 (-0.321,0.315)
	Placebo (N=59)	-8.26 (1.222)	-7.47 (9.555)	56.61 (12.576)	58				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-11.06 (0.872)	-11.73 (12.107)	59.63 (13.515)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.2665	-1.65 (-4.561, 1.269)	-0.180 (-0.498,0.138)
	Placebo (N=59)	-9.41 (1.212)	-8.46 (9.970)	56.61 (12.576)	58				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.64 (0.854)	-14.38 (12.123)	59.63 (13.515)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0090	-3.83 (-6.686, -0.967)	-0.427 (-0.747,-0.108)
	Placebo (N=59)	-9.81 (1.192)	-8.75 (11.043)	56.38 (12.566)	57				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.33 (0.887)	-14.02 (12.442)	59.63 (13.515)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0300	-3.30 (-6.284, -0.325)	-0.354 (-0.673,-0.035)
	Placebo (N=59)	-10.03 (1.241)	-9.08 (9.956)	56.38 (12.566)	57				

MMRM-Analyse: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-5.89 (0.806)	-6.49 (9.002)	57.89 (12.775)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.9072	-0.16 (-2.869, 2.549)	-0.019 (-0.339,0.301)
	Placebo (N=59)	-5.73 (1.126)	-4.94 (9.973)	54.14 (13.356)	57				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-7.51 (0.828)	-8.23 (10.731)	57.84 (12.731)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.5023	-0.95 (-3.729, 1.834)	-0.109 (-0.427,0.210)
	Placebo (N=59)	-6.56 (1.155)	-5.63 (9.609)	54.22 (13.253)	58				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-10.17 (0.840)	-10.91 (11.181)	57.75 (12.553)	114	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0988	-2.36 (-5.175, 0.448)	-0.268 (-0.588,0.051)
	Placebo (N=59)	-7.80 (1.165)	-6.64 (11.179)	54.22 (13.253)	58				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-12.07 (0.777)	-12.91 (10.945)	57.72 (12.722)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0022	-4.10 (-6.703, -1.496)	-0.504 (-0.824,-0.184)
	Placebo (N=59)	-7.97 (1.083)	-6.55 (11.127)	53.83 (13.035)	57				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-12.81 (0.804)	-13.65 (11.762)	57.72 (12.722)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0002	-5.21 (-7.910, -2.509)	-0.618 (-0.938,-0.298)
	Placebo (N=59)	-7.60 (1.123)	-6.19 (9.958)	53.83 (13.035)	57				

MMRM-Analyse: Veränderung des CDLQI

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-6.77 (0.450)	-7.16 (6.441)	16.15 (7.790)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	0.0004	-2.74 (-4.247, -1.231)	-0.574 (-0.889,-0.258)
	Placebo (N=59)	-4.03 (0.627)	-3.88 (4.053)	15.02 (6.771)	58				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-8.04 (0.462)	-8.34 (6.699)	16.07 (7.761)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-3.79 (-5.335, -2.251)	-0.775 (-1.090,-0.460)
	Placebo (N=59)	-4.25 (0.640)	-3.93 (5.037)	14.80 (6.923)	59				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-9.90 (0.455)	-10.38 (7.178)	16.09 (7.776)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-3.67 (-5.187, -2.150)	-0.761 (-1.077,-0.446)
	Placebo (N=59)	-6.23 (0.631)	-5.81 (5.746)	14.80 (6.923)	59				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-10.83 (0.432)	-11.34 (7.249)	16.17 (7.796)	117	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-4.85 (-6.294, -3.410)	-1.063 (-1.380,-0.747)
	Placebo (N=59)	-5.98 (0.600)	-5.48 (5.561)	14.71 (6.948)	58				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-10.93 (0.496)	-11.41 (7.613)	16.09 (7.776)	116	Dupilumab 300 mg Q4W//vs Placebo	<0.0001	-5.53 (-7.203, -3.860)	-1.049 (-1.366,-0.732)
	Placebo (N=59)	-5.40 (0.695)	-5.07 (5.901)	14.79 (6.981)	57				

Only patients (15kg to less than 60kg for Q4W treatment regimen) are included in analysis.

[1] The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (Dupilumab group vs. Placebo) of the LS mean change using MMRM model with baseline measurement, and baseline-by-visit interaction as covariate and the treatment, visit, treatment-by-visit interaction, region and baseline weight group strata as fixed factors.

MMRM-Analyse: Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-1.25 (0.115)	-1.26 (1.490)	7.14 (1.902)	319	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.1125	-0.26 (-0.570, 0.060)	-0.126 (-0.282,0.030)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-1.28 (0.198)	-1.35 (1.483)	7.41 (1.658)	106	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.2139	-0.28 (-0.727, 0.163)	-0.140 (-0.360,0.081)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-1.00 (0.116)	-1.05 (1.511)	7.34 (1.841)	315				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-1.97 (0.115)	-1.98 (1.727)	7.14 (1.904)	318	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0008	-0.54 (-0.853, -0.222)	-0.266 (-0.422,-0.110)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-2.04 (0.198)	-2.11 (1.730)	7.41 (1.658)	106	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0079	-0.60 (-1.048, -0.159)	-0.299 (-0.519,-0.078)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-1.43 (0.116)	-1.49 (1.681)	7.34 (1.841)	315				
Week 3	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-2.44 (0.115)	-2.43 (2.007)	7.13 (1.909)	316	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-0.63 (-0.949, -0.318)	-0.314 (-0.470,-0.157)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-2.79 (0.198)	-2.88 (1.871)	7.41 (1.658)	106	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-0.98 (-1.430, -0.539)	-0.487 (-0.707,-0.267)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-1.81 (0.116)	-1.89 (1.920)	7.34 (1.843)	310				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-2.81 (0.115)	-2.81 (2.144)	7.14 (1.907)	317	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-0.86 (-1.180, -0.549)	-0.428 (-0.584,-0.272)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.25 (0.198)	-3.38 (1.913)	7.39 (1.670)	104	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.30 (-1.743, -0.852)	-0.642 (-0.863,-0.421)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-1.95 (0.116)	-2.04 (2.044)	7.34 (1.851)	309				
Week 5	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.22 (0.115)	-3.22 (2.099)	7.14 (1.904)	314	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.11 (-1.430, -0.798)	-0.551 (-0.707,-0.395)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.36 (0.198)	-3.51 (2.133)	7.37 (1.660)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.26 (-1.702, -0.809)	-0.621 (-0.842,-0.400)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.10 (0.116)	-2.20 (2.060)	7.34 (1.851)	309				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.42 (0.115)	-3.41 (2.137)	7.13 (1.905)	311	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.28 (-1.594, -0.962)	-0.633 (-0.789,-0.476)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.59 (0.198)	-3.75 (2.174)	7.37 (1.660)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.45 (-1.898, -1.005)	-0.718 (-0.939,-0.497)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.14 (0.116)	-2.23 (2.067)	7.33 (1.845)	309				
Week 7	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.68 (0.115)	-3.67 (2.195)	7.13 (1.907)	310	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.37 (-1.689, -1.056)	-0.679 (-0.836,-0.523)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.82 (0.198)	-3.98 (2.167)	7.37 (1.660)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.51 (-1.958, -1.065)	-0.748 (-0.969,-0.527)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.31 (0.116)	-2.40 (2.153)	7.33 (1.853)	306				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 8	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.79 (0.115)	-3.76 (2.201)	7.12 (1.901)	310	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.45 (-1.763, -1.130)	-0.716 (-0.872,-0.559)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.84 (0.199)	-4.04 (2.187)	7.43 (1.540)	101	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.49 (-1.942, -1.046)	-0.739 (-0.961,-0.518)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.35 (0.116)	-2.45 (2.238)	7.33 (1.853)	306				
Week 9	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.94 (0.115)	-3.91 (2.236)	7.12 (1.904)	309	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.46 (-1.778, -1.144)	-0.723 (-0.880,-0.566)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.91 (0.199)	-4.12 (2.250)	7.41 (1.540)	100	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.43 (-1.877, -0.980)	-0.707 (-0.929,-0.485)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.48 (0.116)	-2.59 (2.186)	7.33 (1.862)	302				
Week 10	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.02 (0.116)	-4.00 (2.280)	7.13 (1.903)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.51 (-1.832, -1.197)	-0.749 (-0.906,-0.592)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.96 (0.199)	-4.18 (2.179)	7.41 (1.540)	100	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.45 (-1.902, -1.005)	-0.719 (-0.941,-0.497)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.51 (0.117)	-2.64 (2.269)	7.34 (1.845)	300				
Week 11	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.06 (0.116)	-4.04 (2.274)	7.13 (1.903)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.59 (-1.905, -1.270)	-0.786 (-0.943,-0.629)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.07 (0.200)	-4.30 (2.236)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.60 (-2.047, -1.148)	-0.790 (-1.013,-0.568)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.48 (0.117)	-2.59 (2.263)	7.34 (1.843)	300				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 12	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.12 (0.116)	-4.10 (2.319)	7.13 (1.903)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.71 (-2.031, -1.395)	-0.847 (-1.005,-0.690)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.09 (0.200)	-4.31 (2.235)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.68 (-2.129, -1.229)	-0.831 (-1.053,-0.608)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.41 (0.117)	-2.52 (2.274)	7.32 (1.842)	296				
Week 13	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.26 (0.116)	-4.23 (2.323)	7.12 (1.911)	302	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.73 (-2.049, -1.412)	-0.856 (-1.014,-0.699)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.16 (0.200)	-4.39 (2.171)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.63 (-2.080, -1.179)	-0.806 (-1.029,-0.584)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.53 (0.117)	-2.68 (2.307)	7.32 (1.857)	292				
Week 14	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.29 (0.116)	-4.26 (2.329)	7.12 (1.912)	301	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.73 (-2.053, -1.415)	-0.858 (-1.016,-0.700)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.20 (0.200)	-4.44 (2.164)	7.44 (1.506)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.64 (-2.093, -1.191)	-0.812 (-1.036,-0.589)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.55 (0.117)	-2.70 (2.346)	7.33 (1.853)	293				
Week 15	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.30 (0.116)	-4.26 (2.358)	7.13 (1.919)	301	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.74 (-2.057, -1.419)	-0.860 (-1.018,-0.702)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.22 (0.200)	-4.44 (2.219)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.65 (-2.103, -1.200)	-0.817 (-1.041,-0.594)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.57 (0.117)	-2.70 (2.356)	7.31 (1.849)	291				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.31 (0.116)	-4.26 (2.373)	7.13 (1.912)	303	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.77 (-2.093, -1.455)	-0.878 (-1.036,-0.720)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.22 (0.200)	-4.45 (2.227)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.68 (-2.136, -1.233)	-0.833 (-1.057,-0.610)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.54 (0.117)	-2.68 (2.405)	7.32 (1.851)	293				
Week 17	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.35 (0.117)	-4.32 (2.496)	7.13 (1.929)	287	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.73 (-2.046, -1.404)	-0.854 (-1.012,-0.695)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.22 (0.201)	-4.54 (2.351)	7.49 (1.473)	95	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.60 (-2.051, -1.145)	-0.791 (-1.015,-0.566)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.63 (0.118)	-2.79 (2.402)	7.30 (1.857)	278				
Week 18	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.31 (0.118)	-4.34 (2.562)	7.18 (1.935)	258	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.76 (-2.082, -1.435)	-0.870 (-1.030,-0.710)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.14 (0.202)	-4.43 (2.365)	7.43 (1.523)	90	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.59 (-2.046, -1.134)	-0.787 (-1.012,-0.561)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.55 (0.119)	-2.78 (2.462)	7.31 (1.867)	250				
Week 19	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.26 (0.117)	-4.31 (2.597)	7.18 (1.932)	266	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.78 (-2.101, -1.454)	-0.880 (-1.040,-0.719)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.12 (0.203)	-4.29 (2.312)	7.28 (1.513)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.64 (-2.099, -1.184)	-0.812 (-1.039,-0.586)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.48 (0.119)	-2.62 (2.418)	7.22 (1.894)	250				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.33 (0.118)	-4.31 (2.575)	7.14 (1.950)	259	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.95 (-2.269, -1.621)	-0.963 (-1.123,-0.802)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.13 (0.203)	-4.48 (2.338)	7.48 (1.510)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.74 (-2.200, -1.286)	-0.862 (-1.089,-0.636)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.39 (0.119)	-2.46 (2.498)	7.26 (1.851)	257				
Week 21	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.30 (0.118)	-4.34 (2.438)	7.14 (1.884)	247	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.76 (-2.086, -1.435)	-0.871 (-1.032,-0.710)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.36 (0.204)	-4.45 (2.504)	7.40 (1.619)	83	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.82 (-2.279, -1.360)	-0.900 (-1.128,-0.673)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.54 (0.120)	-2.81 (2.530)	7.22 (1.854)	244				
Week 22	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.118)	-4.43 (2.471)	7.19 (1.915)	256	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.84 (-2.167, -1.514)	-0.911 (-1.072,-0.749)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.37 (0.203)	-4.50 (2.408)	7.39 (1.566)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.84 (-2.302, -1.384)	-0.912 (-1.139,-0.685)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.53 (0.121)	-2.65 (2.726)	7.18 (1.884)	226				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 23	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.118)	-4.44 (2.446)	7.24 (1.881)	251	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.79 (-2.112, -1.460)	-0.884 (-1.045,-0.722)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.35 (0.204)	-4.36 (2.591)	7.39 (1.592)	83	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.77 (-2.231, -1.311)	-0.877 (-1.104,-0.649)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.58 (0.120)	-2.72 (2.598)	7.24 (1.870)	244				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.39 (0.118)	-4.45 (2.438)	7.12 (1.939)	253	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.83 (-2.151, -1.499)	-0.903 (-1.065,-0.742)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.36 (0.203)	-4.72 (2.459)	7.39 (1.502)	90	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.80 (-2.258, -1.342)	-0.891 (-1.118,-0.664)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.56 (0.120)	-2.75 (2.751)	7.38 (1.772)	240				
Week 25	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.47 (0.119)	-4.43 (2.425)	7.18 (1.847)	248	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.83 (-2.154, -1.500)	-0.904 (-1.066,-0.742)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.32 (0.203)	-4.68 (2.549)	7.47 (1.520)	87	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.67 (-2.128, -1.208)	-0.825 (-1.053,-0.598)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.65 (0.121)	-2.84 (2.597)	7.14 (1.887)	230				
Week 26	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.38 (0.119)	-4.50 (2.443)	7.19 (1.892)	242	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.79 (-2.114, -1.458)	-0.884 (-1.046,-0.721)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.22 (0.204)	-4.51 (2.538)	7.47 (1.492)	87	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.63 (-2.090, -1.170)	-0.807 (-1.034,-0.579)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.59 (0.121)	-2.81 (2.470)	7.32 (1.843)	233				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 27	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.119)	-4.38 (2.427)	7.17 (1.917)	249	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.70 (-2.025, -1.370)	-0.840 (-1.002,-0.678)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.20 (0.204)	-4.53 (2.563)	7.44 (1.578)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.53 (-1.988, -1.068)	-0.756 (-0.984,-0.529)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.67 (0.121)	-2.82 (2.620)	7.22 (1.919)	236				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.39 (0.119)	-4.34 (2.487)	7.17 (1.900)	243	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.81 (-2.142, -1.487)	-0.898 (-1.060,-0.736)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.36 (0.204)	-4.62 (2.763)	7.39 (1.559)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.78 (-2.246, -1.324)	-0.883 (-1.111,-0.655)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.57 (0.121)	-2.76 (2.626)	7.22 (1.878)	237				
Week 29	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.44 (0.119)	-4.55 (2.453)	7.17 (1.933)	254	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.68 (-2.005, -1.350)	-0.830 (-0.992,-0.668)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.31 (0.204)	-4.44 (2.634)	7.36 (1.614)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.55 (-2.014, -1.092)	-0.768 (-0.997,-0.540)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.76 (0.121)	-2.93 (2.672)	7.31 (1.895)	238				
Week 30	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.43 (0.119)	-4.50 (2.404)	7.16 (1.858)	250	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.72 (-2.045, -1.389)	-0.849 (-1.012,-0.687)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.23 (0.204)	-4.53 (2.603)	7.47 (1.550)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.52 (-1.978, -1.056)	-0.751 (-0.979,-0.522)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.72 (0.121)	-2.95 (2.576)	7.31 (1.851)	235				
Week 31	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.119)	-4.37 (2.434)	7.11 (1.879)	250	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.72 (-2.048, -1.391)	-0.851 (-1.014,-0.688)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.16 (0.204)	-4.41 (2.879)	7.47 (1.569)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.51 (-1.971, -1.048)	-0.747 (-0.975,-0.519)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.65 (0.121)	-2.92 (2.483)	7.32 (1.798)	232				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.34 (0.119)	-4.37 (2.626)	7.12 (1.890)	259	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.73 (-2.054, -1.398)	-0.854 (-1.016,-0.692)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.51 (0.206)	-4.96 (2.331)	7.41 (1.586)	80	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.89 (-2.352, -1.424)	-0.934 (-1.164,-0.705)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.62 (0.121)	-2.89 (2.572)	7.29 (1.858)	238				
Week 33	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.40 (0.120)	-4.55 (2.482)	7.17 (1.851)	237	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.75 (-2.085, -1.423)	-0.868 (-1.032,-0.704)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.39 (0.204)	-4.65 (2.415)	7.44 (1.557)	91	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.74 (-2.205, -1.280)	-0.862 (-1.091,-0.634)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.65 (0.123)	-2.85 (2.558)	7.26 (1.895)	212				
Week 34	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.119)	-4.35 (2.547)	7.14 (1.894)	252	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.65 (-1.982, -1.324)	-0.818 (-0.981,-0.655)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.30 (0.205)	-4.44 (2.487)	7.33 (1.586)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.58 (-2.046, -1.120)	-0.783 (-1.012,-0.554)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.71 (0.122)	-2.93 (2.690)	7.29 (1.796)	237				
Week 35	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.38 (0.119)	-4.48 (2.465)	7.10 (1.863)	246	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.70 (-2.032, -1.370)	-0.842 (-1.005,-0.678)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.35 (0.206)	-4.63 (2.426)	7.44 (1.561)	82	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.67 (-2.137, -1.206)	-0.827 (-1.057,-0.597)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.68 (0.123)	-3.01 (2.540)	7.42 (1.709)	214				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.39 (0.120)	-4.41 (2.489)	7.11 (1.876)	238	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.63 (-1.966, -1.304)	-0.809 (-0.973,-0.645)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.41 (0.206)	-4.92 (2.291)	7.45 (1.475)	82	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.66 (-2.123, -1.192)	-0.820 (-1.051,-0.590)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.75 (0.122)	-2.87 (2.553)	7.25 (1.872)	224				
Week 37	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.33 (0.120)	-4.37 (2.477)	7.12 (1.903)	245	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.48 (-1.811, -1.149)	-0.732 (-0.896,-0.569)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.40 (0.205)	-4.60 (2.338)	7.45 (1.561)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.55 (-2.015, -1.088)	-0.768 (-0.997,-0.538)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.85 (0.122)	-3.20 (2.548)	7.28 (1.873)	226				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 38	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.33 (0.120)	-4.43 (2.483)	7.12 (1.897)	236	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.55 (-1.877, -1.214)	-0.765 (-0.929,-0.601)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.32 (0.205)	-4.66 (2.413)	7.47 (1.552)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.53 (-1.998, -1.070)	-0.759 (-0.989,-0.530)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.79 (0.122)	-2.95 (2.433)	7.22 (1.872)	229				
Week 39	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.31 (0.119)	-4.35 (2.441)	7.16 (1.870)	253	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.49 (-1.819, -1.157)	-0.736 (-0.900,-0.572)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.28 (0.206)	-4.59 (2.242)	7.37 (1.527)	84	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.45 (-1.917, -0.985)	-0.718 (-0.949,-0.487)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.83 (0.123)	-2.94 (2.437)	7.22 (1.878)	221				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.120)	-4.39 (2.469)	7.12 (1.913)	239	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.75 (-2.078, -1.412)	-0.864 (-1.028,-0.699)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.17 (0.206)	-4.29 (2.414)	7.35 (1.617)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.55 (-2.017, -1.084)	-0.767 (-0.998,-0.537)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.62 (0.124)	-2.87 (2.466)	7.35 (1.815)	211				
Week 41	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.41 (0.120)	-4.40 (2.574)	7.16 (1.877)	241	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.73 (-2.063, -1.398)	-0.856 (-1.021,-0.692)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.43 (0.207)	-4.87 (2.244)	7.45 (1.551)	79	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.75 (-2.214, -1.277)	-0.864 (-1.096,-0.632)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.68 (0.123)	-3.03 (2.567)	7.25 (1.863)	218				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 42	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.38 (0.120)	-4.35 (2.596)	7.06 (1.956)	248	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.72 (-2.054, -1.387)	-0.852 (-1.017,-0.687)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.44 (0.205)	-4.71 (2.410)	7.38 (1.599)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.78 (-2.244, -1.311)	-0.879 (-1.110,-0.649)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.66 (0.124)	-2.77 (2.451)	7.29 (1.837)	209				
Week 43	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.46 (0.120)	-4.56 (2.540)	7.25 (1.822)	242	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.72 (-2.055, -1.388)	-0.852 (-1.017,-0.687)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.38 (0.206)	-4.70 (2.467)	7.40 (1.575)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.64 (-2.103, -1.169)	-0.810 (-1.041,-0.579)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.74 (0.124)	-2.97 (2.656)	7.23 (1.895)	217				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.33 (0.120)	-4.39 (2.616)	7.19 (1.872)	244	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.71 (-2.044, -1.375)	-0.846 (-1.011,-0.681)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.39 (0.206)	-4.60 (2.359)	7.36 (1.597)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.77 (-2.236, -1.301)	-0.875 (-1.107,-0.644)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.62 (0.124)	-2.89 (2.413)	7.22 (1.908)	211				
Week 45	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.40 (0.121)	-4.43 (2.529)	7.17 (1.825)	232	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.71 (-2.048, -1.377)	-0.847 (-1.013,-0.681)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.38 (0.208)	-4.83 (2.395)	7.62 (1.521)	76	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.69 (-2.164, -1.220)	-0.837 (-1.071,-0.604)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.69 (0.125)	-2.87 (2.515)	7.24 (1.858)	210				
Week 46	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.48 (0.120)	-4.53 (2.500)	7.15 (1.926)	247	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.74 (-2.071, -1.402)	-0.859 (-1.025,-0.694)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.42 (0.207)	-4.64 (2.292)	7.45 (1.537)	82	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.67 (-2.142, -1.203)	-0.827 (-1.060,-0.595)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.75 (0.125)	-3.02 (2.406)	7.27 (1.856)	213				
Week 47	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.38 (0.121)	-4.42 (2.467)	7.17 (1.875)	239	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.74 (-2.077, -1.406)	-0.862 (-1.028,-0.695)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.38 (0.206)	-4.63 (2.499)	7.44 (1.540)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.74 (-2.210, -1.273)	-0.862 (-1.093,-0.630)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.64 (0.125)	-2.91 (2.512)	7.24 (1.873)	209				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.41 (0.121)	-4.42 (2.479)	7.18 (1.881)	235	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.73 (-2.063, -1.392)	-0.855 (-1.021,-0.689)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.48 (0.207)	-4.84 (2.333)	7.44 (1.501)	83	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.80 (-2.265, -1.326)	-0.888 (-1.121,-0.656)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.68 (0.125)	-2.76 (2.467)	7.27 (1.804)	213				
Week 49	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.47 (0.121)	-4.58 (2.463)	7.15 (1.832)	235	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.77 (-2.102, -1.430)	-0.874 (-1.040,-0.707)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.52 (0.208)	-4.91 (2.425)	7.47 (1.555)	78	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.82 (-2.287, -1.344)	-0.898 (-1.132,-0.665)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.70 (0.125)	-2.93 (2.608)	7.16 (1.881)	213				
Week 50	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.54 (0.121)	-4.43 (2.469)	7.12 (1.883)	238	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.88 (-2.217, -1.545)	-0.931 (-1.097,-0.765)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.45 (0.206)	-4.76 (2.392)	7.45 (1.555)	90	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.79 (-2.260, -1.325)	-0.887 (-1.118,-0.656)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.66 (0.125)	-2.79 (2.576)	7.25 (1.882)	222				
Week 51	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.42 (0.121)	-4.56 (2.456)	7.24 (1.866)	241	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.68 (-2.020, -1.346)	-0.833 (-0.999,-0.666)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.47 (0.207)	-4.73 (2.337)	7.47 (1.566)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.74 (-2.209, -1.269)	-0.860 (-1.093,-0.628)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.73 (0.125)	-2.88 (2.476)	7.22 (1.842)	213				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.122)	-4.41 (2.544)	7.14 (1.919)	228	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.69 (-2.033, -1.353)	-0.838 (-1.006,-0.669)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.50 (0.209)	-4.74 (2.424)	7.45 (1.514)	79	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.83 (-2.302, -1.353)	-0.904 (-1.139,-0.669)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.67 (0.126)	-2.91 (2.725)	7.33 (1.829)	208				

MMRM-Analyse: prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-15.3 (1.93)	-15.3 (33.94)	7.14 (1.902)	319	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.4247	-2.2 (-7.44, 3.13)	-0.063 (-0.219,0.092)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-16.7 (3.31)	-17.5 (19.68)	7.41 (1.658)	106	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.3440	-3.6 (-11.07, 3.86)	-0.106 (-0.326,0.114)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-13.1 (1.94)	-13.7 (20.45)	7.34 (1.841)	315				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-25.7 (1.93)	-25.9 (32.04)	7.14 (1.904)	318	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0288	-5.9 (-11.19, -0.61)	-0.174 (-0.330,-0.018)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-27.4 (3.31)	-28.0 (22.87)	7.41 (1.658)	106	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0474	-7.6 (-15.02, -0.09)	-0.223 (-0.443,-0.003)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-19.8 (1.94)	-20.3 (23.24)	7.34 (1.841)	315				
Week 3	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-30.9 (1.93)	-30.8 (45.62)	7.13 (1.909)	316	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0163	-6.5 (-11.78, -1.19)	-0.191 (-0.347,-0.035)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-37.5 (3.31)	-38.4 (24.03)	7.41 (1.658)	106	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0006	-13.1 (-20.60, -5.67)	-0.387 (-0.608,-0.167)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-24.4 (1.95)	-25.2 (25.91)	7.34 (1.843)	310				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-36.3 (1.93)	-36.3 (42.16)	7.14 (1.907)	317	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0002	-9.9 (-15.23, -4.65)	-0.293 (-0.449,-0.137)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-44.4 (3.32)	-45.7 (23.74)	7.39 (1.670)	104	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-18.1 (-25.56, -10.60)	-0.533 (-0.754,-0.313)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-26.3 (1.95)	-27.2 (27.82)	7.34 (1.851)	309				
Week 5	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-43.0 (1.93)	-43.5 (33.13)	7.14 (1.904)	314	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-14.4 (-19.70, -9.11)	-0.425 (-0.581,-0.269)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-46.0 (3.32)	-47.4 (25.86)	7.37 (1.660)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-17.3 (-24.82, -9.85)	-0.511 (-0.732,-0.291)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-28.6 (1.95)	-29.3 (27.51)	7.34 (1.851)	309				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-45.9 (1.94)	-46.4 (31.66)	7.13 (1.905)	311	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-16.8 (-22.10, -11.50)	-0.496 (-0.652,-0.339)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-49.6 (3.33)	-50.9 (26.89)	7.37 (1.660)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-20.5 (-27.97, -12.98)	-0.604 (-0.825,-0.383)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-29.1 (1.95)	-29.8 (27.35)	7.33 (1.845)	309				
Week 7	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-49.3 (1.94)	-49.7 (34.67)	7.13 (1.907)	310	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-18.2 (-23.48, -12.86)	-0.536 (-0.692,-0.379)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-52.4 (3.33)	-53.8 (26.39)	7.37 (1.660)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-21.3 (-28.81, -13.82)	-0.629 (-0.850,-0.408)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-31.1 (1.95)	-31.9 (28.61)	7.33 (1.853)	306				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-51.1 (1.94)	-51.3 (32.70)	7.12 (1.901)	310	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-20.0 (-25.34, -14.72)	-0.591 (-0.748,-0.434)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-52.7 (3.34)	-54.0 (26.80)	7.43 (1.540)	101	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-21.6 (-29.08, -14.06)	-0.636 (-0.858,-0.415)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-31.1 (1.95)	-31.9 (31.11)	7.33 (1.853)	306				
Week 9	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-52.8 (1.94)	-53.0 (34.60)	7.12 (1.904)	309	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-19.4 (-24.74, -14.11)	-0.573 (-0.730,-0.416)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-53.5 (3.34)	-55.1 (28.07)	7.41 (1.540)	100	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-20.1 (-27.58, -12.54)	-0.592 (-0.814,-0.370)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.4 (1.95)	-34.4 (29.47)	7.33 (1.862)	302				
Week 10	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-54.2 (1.94)	-54.5 (34.16)	7.13 (1.903)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-20.7 (-26.04, -15.40)	-0.611 (-0.768,-0.454)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-54.1 (3.34)	-55.8 (26.99)	7.41 (1.540)	100	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-20.7 (-28.18, -13.12)	-0.609 (-0.831,-0.387)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.5 (1.96)	-34.9 (30.02)	7.34 (1.845)	300				
Week 11	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-54.3 (1.94)	-54.6 (36.42)	7.13 (1.903)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-21.4 (-26.75, -16.10)	-0.632 (-0.789,-0.475)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-55.5 (3.35)	-57.5 (28.53)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.6 (-30.14, -15.06)	-0.667 (-0.889,-0.444)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.9 (1.96)	-34.1 (29.54)	7.34 (1.843)	300				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-55.5 (1.94)	-55.8 (35.26)	7.13 (1.903)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.3 (-28.66, -17.99)	-0.688 (-0.845,-0.531)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-55.9 (3.35)	-57.7 (28.13)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.7 (-31.25, -16.15)	-0.699 (-0.922,-0.476)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.2 (1.96)	-33.4 (30.23)	7.32 (1.842)	296				
Week 13	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.2 (1.95)	-57.5 (34.02)	7.12 (1.911)	302	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.0 (-29.30, -18.62)	-0.707 (-0.864,-0.549)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.1 (3.36)	-59.0 (26.07)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.8 (-31.41, -16.29)	-0.703 (-0.926,-0.481)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.3 (1.97)	-35.0 (30.10)	7.32 (1.857)	292				
Week 14	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.7 (1.95)	-57.9 (32.90)	7.12 (1.912)	301	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.1 (-29.48, -18.79)	-0.712 (-0.870,-0.554)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.4 (3.36)	-59.2 (26.15)	7.44 (1.506)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.9 (-31.43, -16.29)	-0.704 (-0.927,-0.481)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.5 (1.97)	-35.2 (31.99)	7.33 (1.853)	293				
Week 15	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.6 (1.95)	-57.6 (37.20)	7.13 (1.919)	301	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.9 (-29.28, -18.58)	-0.706 (-0.864,-0.548)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.6 (3.36)	-59.5 (27.52)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.0 (-31.57, -16.43)	-0.708 (-0.931,-0.485)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.6 (1.97)	-35.2 (31.74)	7.31 (1.849)	291				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 16	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.5 (1.95)	-57.4 (36.78)	7.13 (1.912)	303	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.4 (-29.76, -19.05)	-0.720 (-0.878,-0.562)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.8 (3.36)	-59.7 (28.15)	7.40 (1.545)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.7 (-32.23, -17.09)	-0.727 (-0.951,-0.504)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.1 (1.97)	-34.8 (31.64)	7.32 (1.851)	293				
Week 17	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.8 (1.96)	-57.8 (39.99)	7.13 (1.929)	287	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.7 (-29.11, -18.35)	-0.700 (-0.859,-0.541)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-56.9 (3.38)	-59.5 (30.84)	7.49 (1.473)	95	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.9 (-30.48, -15.27)	-0.675 (-0.899,-0.450)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.0 (1.98)	-36.1 (32.92)	7.30 (1.857)	278				
Week 18	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-56.6 (1.98)	-57.1 (44.67)	7.18 (1.935)	258	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.2 (-28.62, -17.75)	-0.684 (-0.844,-0.524)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-56.4 (3.39)	-59.0 (30.23)	7.43 (1.523)	90	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.9 (-30.57, -15.27)	-0.676 (-0.902,-0.450)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.5 (2.00)	-36.2 (34.43)	7.31 (1.867)	250				
Week 19	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-55.0 (1.97)	-55.5 (52.73)	7.18 (1.932)	266	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.9 (-28.34, -17.48)	-0.676 (-0.836,-0.516)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-55.1 (3.41)	-58.0 (27.69)	7.28 (1.513)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.0 (-30.68, -15.33)	-0.679 (-0.905,-0.452)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.1 (2.00)	-34.0 (36.26)	7.22 (1.894)	250				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 20	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.1 (1.98)	-56.6 (45.57)	7.14 (1.950)	259	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-27.4 (-32.88, -22.01)	-0.810 (-0.970,-0.649)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-55.3 (3.40)	-59.0 (27.56)	7.48 (1.510)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.7 (-33.33, -17.99)	-0.757 (-0.983,-0.531)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-29.6 (2.00)	-30.4 (41.41)	7.26 (1.851)	257				
Week 21	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.2 (1.99)	-59.8 (32.68)	7.14 (1.884)	247	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.7 (-30.13, -19.20)	-0.728 (-0.889,-0.566)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.6 (3.42)	-58.9 (31.25)	7.40 (1.619)	83	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.1 (-33.83, -18.41)	-0.770 (-0.998,-0.543)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.5 (2.01)	-36.5 (35.30)	7.22 (1.854)	244				
Week 22	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.2 (1.98)	-60.0 (36.80)	7.19 (1.915)	256	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.2 (-31.70, -20.74)	-0.774 (-0.935,-0.612)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.4 (3.41)	-60.1 (29.90)	7.39 (1.566)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-27.4 (-35.07, -19.66)	-0.807 (-1.034,-0.580)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.0 (2.03)	-34.1 (39.83)	7.18 (1.884)	226				
Week 23	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.2 (1.99)	-60.2 (33.05)	7.24 (1.881)	251	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.3 (-30.82, -19.88)	-0.748 (-0.909,-0.586)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.6 (3.42)	-57.5 (32.70)	7.39 (1.592)	83	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.7 (-33.45, -18.01)	-0.759 (-0.987,-0.531)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.8 (2.01)	-34.7 (41.10)	7.24 (1.870)	244				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.5 (1.99)	-60.1 (34.54)	7.12 (1.939)	253	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-27.3 (-32.78, -21.83)	-0.805 (-0.967,-0.644)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.0 (3.40)	-62.3 (30.02)	7.39 (1.502)	90	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.8 (-34.53, -19.16)	-0.792 (-1.019,-0.565)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-31.2 (2.02)	-33.9 (44.07)	7.38 (1.772)	240				
Week 25	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-60.0 (1.99)	-60.2 (34.49)	7.18 (1.847)	248	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.3 (-31.78, -20.80)	-0.775 (-0.937,-0.613)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.9 (3.41)	-61.1 (31.86)	7.47 (1.520)	87	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.2 (-31.88, -16.44)	-0.713 (-0.940,-0.485)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.8 (2.03)	-36.4 (40.46)	7.14 (1.887)	230				
Week 26	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.5 (2.00)	-61.4 (32.71)	7.19 (1.892)	242	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.7 (-30.19, -19.19)	-0.728 (-0.891,-0.566)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-56.2 (3.42)	-59.2 (30.87)	7.47 (1.492)	87	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.4 (-30.11, -14.67)	-0.660 (-0.888,-0.433)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.8 (2.03)	-37.4 (33.55)	7.32 (1.843)	233				
Week 27	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.3 (1.99)	-58.9 (33.71)	7.17 (1.917)	249	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.6 (-30.13, -19.15)	-0.727 (-0.889,-0.565)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-55.9 (3.41)	-59.6 (32.53)	7.44 (1.578)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.3 (-29.99, -14.56)	-0.657 (-0.885,-0.430)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.6 (2.03)	-35.8 (43.15)	7.22 (1.919)	236				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.7 (2.00)	-58.5 (35.19)	7.17 (1.900)	243	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.2 (-31.71, -20.71)	-0.773 (-0.935,-0.611)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.7 (3.42)	-60.0 (34.03)	7.39 (1.559)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.2 (-32.93, -17.47)	-0.743 (-0.971,-0.515)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.5 (2.03)	-35.2 (44.91)	7.22 (1.878)	237				
Week 29	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-60.0 (1.99)	-62.3 (33.84)	7.17 (1.933)	254	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.6 (-31.13, -20.15)	-0.756 (-0.918,-0.594)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.2 (3.43)	-58.3 (34.00)	7.36 (1.614)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.8 (-30.57, -15.10)	-0.674 (-0.902,-0.445)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.4 (2.03)	-36.4 (42.51)	7.31 (1.895)	238				
Week 30	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-59.5 (2.00)	-62.0 (29.55)	7.16 (1.858)	250	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.2 (-31.72, -20.72)	-0.773 (-0.936,-0.611)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-55.8 (3.42)	-58.4 (34.35)	7.47 (1.550)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.5 (-30.27, -14.81)	-0.665 (-0.893,-0.437)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.3 (2.03)	-37.0 (44.85)	7.31 (1.851)	235				
Week 31	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-59.1 (2.00)	-60.4 (30.85)	7.11 (1.879)	250	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-27.5 (-32.97, -21.95)	-0.810 (-0.972,-0.647)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-53.9 (3.42)	-55.9 (37.62)	7.47 (1.569)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.3 (-29.99, -14.52)	-0.656 (-0.884,-0.428)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-31.6 (2.04)	-36.2 (43.07)	7.32 (1.798)	232				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.8 (1.99)	-58.6 (37.69)	7.12 (1.890)	259	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.9 (-30.36, -19.37)	-0.733 (-0.896,-0.571)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.7 (3.45)	-65.3 (29.57)	7.41 (1.586)	80	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.8 (-34.55, -18.99)	-0.790 (-1.019,-0.560)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.9 (2.03)	-36.9 (37.11)	7.29 (1.858)	238				
Week 33	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.4 (2.01)	-61.3 (37.78)	7.17 (1.851)	237	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.1 (-30.62, -19.51)	-0.739 (-0.903,-0.576)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.1 (3.41)	-61.0 (29.67)	7.44 (1.557)	91	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.7 (-32.48, -16.99)	-0.730 (-0.958,-0.501)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.3 (2.06)	-36.4 (38.59)	7.26 (1.895)	212				
Week 34	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.1 (2.00)	-58.1 (41.35)	7.14 (1.894)	252	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.9 (-30.44, -19.41)	-0.735 (-0.898,-0.572)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.2 (3.43)	-59.2 (32.58)	7.33 (1.586)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.0 (-31.78, -16.27)	-0.709 (-0.938,-0.480)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.2 (2.04)	-37.1 (49.65)	7.29 (1.796)	237				
Week 35	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.2 (2.00)	-61.5 (33.64)	7.10 (1.863)	246	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.1 (-29.62, -18.51)	-0.710 (-0.874,-0.546)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.2 (3.45)	-61.1 (29.59)	7.44 (1.561)	82	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.0 (-31.82, -16.21)	-0.708 (-0.939,-0.478)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.2 (2.06)	-39.0 (36.59)	7.42 (1.709)	214				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.8 (2.01)	-60.7 (33.68)	7.11 (1.876)	238	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.1 (-29.68, -18.58)	-0.712 (-0.875,-0.548)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.9 (3.45)	-65.5 (27.39)	7.45 (1.475)	82	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.3 (-32.07, -16.47)	-0.716 (-0.946,-0.486)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.7 (2.05)	-37.8 (35.23)	7.25 (1.872)	224				
Week 37	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.1 (2.00)	-59.7 (35.35)	7.12 (1.903)	245	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-21.4 (-26.98, -15.89)	-0.632 (-0.796,-0.469)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.8 (3.43)	-60.3 (29.51)	7.45 (1.561)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.1 (-29.91, -14.38)	-0.653 (-0.882,-0.424)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-36.7 (2.05)	-41.8 (36.30)	7.28 (1.873)	226				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 38	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.9 (2.01)	-60.9 (33.05)	7.12 (1.897)	236	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.7 (-28.25, -17.14)	-0.670 (-0.833,-0.506)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.6 (3.43)	-61.3 (29.62)	7.47 (1.552)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-22.5 (-30.26, -14.72)	-0.663 (-0.892,-0.434)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-35.2 (2.05)	-38.3 (40.71)	7.22 (1.872)	229				
Week 39	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.3 (2.00)	-59.5 (33.83)	7.16 (1.870)	253	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-21.7 (-27.21, -16.10)	-0.639 (-0.803,-0.475)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-57.5 (3.45)	-61.2 (27.07)	7.37 (1.527)	84	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-20.9 (-28.70, -13.09)	-0.616 (-0.846,-0.386)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-36.6 (2.06)	-38.5 (34.94)	7.22 (1.878)	221				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.5 (2.01)	-60.5 (32.89)	7.12 (1.913)	239	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.5 (-30.13, -18.97)	-0.724 (-0.889,-0.559)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-55.6 (3.44)	-56.8 (31.71)	7.35 (1.617)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-21.6 (-29.45, -13.83)	-0.638 (-0.869,-0.408)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.9 (2.07)	-38.1 (34.27)	7.35 (1.815)	211				
Week 41	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-59.1 (2.01)	-59.8 (37.82)	7.16 (1.877)	241	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.6 (-30.17, -19.02)	-0.726 (-0.890,-0.561)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.1 (3.47)	-64.1 (27.65)	7.45 (1.551)	79	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.6 (-32.50, -16.80)	-0.727 (-0.959,-0.496)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.5 (2.07)	-39.6 (35.47)	7.25 (1.863)	218				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 42	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.9 (2.01)	-59.8 (36.50)	7.06 (1.956)	248	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.6 (-30.16, -18.99)	-0.725 (-0.890,-0.560)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.6 (3.44)	-62.3 (29.58)	7.38 (1.599)	88	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.3 (-33.06, -17.44)	-0.745 (-0.975,-0.515)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.3 (2.08)	-36.9 (33.78)	7.29 (1.837)	209				
Week 43	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-60.3 (2.01)	-61.8 (33.35)	7.25 (1.822)	242	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.0 (-30.58, -19.41)	-0.737 (-0.902,-0.572)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-58.5 (3.45)	-61.7 (31.31)	7.40 (1.575)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.2 (-31.02, -15.39)	-0.684 (-0.915,-0.454)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-35.3 (2.07)	-38.9 (39.87)	7.23 (1.895)	217				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-57.9 (2.01)	-58.8 (36.99)	7.19 (1.872)	244	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.3 (-30.92, -19.72)	-0.747 (-0.912,-0.582)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.4 (3.45)	-61.9 (29.69)	7.36 (1.597)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.8 (-34.66, -18.99)	-0.791 (-1.022,-0.560)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-32.6 (2.08)	-37.5 (39.41)	7.22 (1.908)	211				
Week 45	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-59.0 (2.02)	-60.8 (36.44)	7.17 (1.825)	232	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.2 (-29.85, -18.62)	-0.715 (-0.881,-0.549)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.0 (3.49)	-62.6 (29.11)	7.62 (1.521)	76	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.2 (-32.06, -16.26)	-0.713 (-0.946,-0.480)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.8 (2.09)	-37.4 (37.11)	7.24 (1.858)	210				
Week 46	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-60.2 (2.01)	-62.2 (32.98)	7.15 (1.926)	247	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.0 (-30.64, -19.43)	-0.738 (-0.904,-0.573)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.9 (3.46)	-62.0 (27.61)	7.45 (1.537)	82	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.7 (-32.59, -16.87)	-0.729 (-0.961,-0.498)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-35.1 (2.09)	-40.2 (33.39)	7.27 (1.856)	213				
Week 47	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-59.0 (2.02)	-60.7 (33.20)	7.17 (1.875)	239	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.6 (-30.27, -19.03)	-0.727 (-0.893,-0.561)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.0 (3.45)	-60.9 (30.61)	7.44 (1.540)	86	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.6 (-32.48, -16.79)	-0.727 (-0.958,-0.495)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.4 (2.09)	-38.6 (35.40)	7.24 (1.873)	209				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-59.3 (2.02)	-59.7 (36.48)	7.18 (1.881)	235	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.0 (-30.64, -19.40)	-0.738 (-0.904,-0.572)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-60.2 (3.46)	-64.2 (29.16)	7.44 (1.501)	83	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.9 (-33.78, -18.06)	-0.765 (-0.996,-0.533)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.3 (2.09)	-36.9 (34.70)	7.27 (1.804)	213				
Week 49	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-59.5 (2.02)	-63.3 (29.74)	7.15 (1.832)	235	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.4 (-30.03, -18.78)	-0.720 (-0.886,-0.554)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-60.5 (3.48)	-64.7 (28.72)	7.47 (1.555)	78	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.4 (-33.31, -17.52)	-0.750 (-0.983,-0.517)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-35.1 (2.09)	-39.1 (36.32)	7.16 (1.881)	213				
Week 50	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-60.7 (2.02)	-60.6 (33.39)	7.12 (1.883)	238	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-26.6 (-32.26, -21.02)	-0.786 (-0.952,-0.620)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-59.7 (3.44)	-62.7 (29.14)	7.45 (1.555)	90	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.7 (-33.51, -17.87)	-0.758 (-0.989,-0.527)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-34.0 (2.09)	-36.4 (38.79)	7.25 (1.882)	222				
Week 51	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.8 (2.02)	-61.5 (32.75)	7.24 (1.866)	241	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-23.0 (-28.63, -17.36)	-0.678 (-0.845,-0.512)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-60.7 (3.46)	-62.6 (28.15)	7.47 (1.566)	85	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-24.9 (-32.79, -17.06)	-0.735 (-0.967,-0.503)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-35.8 (2.10)	-38.4 (35.66)	7.22 (1.842)	213				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-58.3 (2.05)	-60.5 (35.15)	7.14 (1.919)	228	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-25.3 (-31.01, -19.63)	-0.747 (-0.915,-0.579)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-60.6 (3.50)	-62.2 (29.16)	7.45 (1.514)	79	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-27.5 (-35.47, -19.58)	-0.812 (-1.046,-0.578)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-33.0 (2.11)	-37.2 (39.84)	7.33 (1.829)	208				

MMRM-Analyse: Veränderung des POEM

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-5.15 (0.299)	-5.24 (5.506)	20.12 (6.059)	317	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0001	-1.59 (-2.411, -0.772)	-0.304 (-0.460,-0.147)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-5.76 (0.515)	-5.98 (6.283)	20.25 (5.726)	104	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0002	-2.20 (-3.365, -1.045)	-0.421 (-0.642,-0.199)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-3.56 (0.302)	-3.66 (5.684)	20.08 (5.983)	310				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-7.71 (0.333)	-7.82 (6.794)	20.14 (6.055)	312	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.04 (-3.958, -2.129)	-0.521 (-0.677,-0.364)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-8.22 (0.574)	-8.42 (6.576)	20.33 (5.730)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.55 (-4.849, -2.260)	-0.608 (-0.829,-0.387)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-4.67 (0.335)	-4.77 (5.990)	20.11 (5.920)	311				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-10.10 (0.344)	-10.17 (6.987)	20.07 (6.060)	311	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-4.53 (-5.472, -3.584)	-0.752 (-0.908,-0.595)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-11.09 (0.593)	-11.44 (6.601)	20.39 (5.583)	102	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-5.51 (-6.848, -4.173)	-0.915 (-1.137,-0.693)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-5.58 (0.346)	-5.65 (6.769)	20.00 (6.034)	308				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-11.37 (0.338)	-11.51 (7.105)	20.07 (6.103)	308	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-5.74 (-6.668, -4.808)	-0.969 (-1.126,-0.812)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-12.33 (0.583)	-12.65 (6.899)	20.19 (5.686)	102	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.70 (-8.016, -5.385)	-1.132 (-1.354,-0.910)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-5.63 (0.340)	-5.71 (6.664)	19.99 (6.056)	306				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-12.36 (0.348)	-12.48 (7.084)	20.08 (6.060)	307	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.22 (-7.171, -5.260)	-1.023 (-1.180,-0.866)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-12.63 (0.603)	-12.96 (6.943)	20.14 (5.530)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.49 (-7.848, -5.131)	-1.068 (-1.292,-0.845)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.14 (0.349)	-6.21 (7.054)	19.99 (6.042)	307				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.13 (0.354)	-13.23 (6.977)	20.06 (6.066)	304	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.38 (-8.352, -6.401)	-1.196 (-1.354,-1.037)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-12.60 (0.614)	-12.98 (7.247)	20.18 (5.573)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.84 (-8.231, -5.458)	-1.109 (-1.334,-0.885)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-5.75 (0.357)	-5.83 (7.402)	19.91 (6.059)	295				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.18 (0.352)	-13.29 (7.179)	20.06 (6.079)	302	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.00 (-7.969, -6.025)	-1.142 (-1.301,-0.983)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-12.91 (0.610)	-13.31 (7.282)	20.20 (5.548)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.72 (-8.101, -5.346)	-1.097 (-1.322,-0.872)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.19 (0.356)	-6.35 (7.368)	19.98 (6.060)	291				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.80 (0.367)	-13.85 (7.294)	20.00 (6.105)	296	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.47 (-8.482, -6.456)	-1.173 (-1.333,-1.014)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.31 (0.634)	-13.71 (7.335)	20.20 (5.548)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.98 (-8.410, -5.544)	-1.096 (-1.321,-0.871)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.33 (0.371)	-6.46 (7.676)	19.98 (6.011)	287				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.85 (0.373)	-13.87 (7.260)	20.00 (6.104)	297	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.00 (-8.029, -5.965)	-1.083 (-1.243,-0.923)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.51 (0.646)	-13.98 (7.537)	20.28 (5.527)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.66 (-8.116, -5.195)	-1.030 (-1.256,-0.804)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.85 (0.379)	-7.03 (8.074)	19.98 (6.033)	284				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.76 (0.369)	-13.70 (7.146)	19.94 (6.112)	293	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.00 (-8.027, -5.981)	-1.099 (-1.260,-0.939)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.38 (0.638)	-13.82 (7.793)	20.28 (5.527)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.62 (-8.069, -5.181)	-1.040 (-1.266,-0.813)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.75 (0.376)	-6.98 (8.108)	20.00 (6.048)	278				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.57 (0.377)	-13.54 (7.318)	19.95 (6.098)	290	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.22 (-8.263, -6.172)	-1.111 (-1.272,-0.950)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.70 (0.651)	-14.23 (7.575)	20.29 (5.555)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.35 (-8.823, -5.872)	-1.131 (-1.358,-0.904)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.35 (0.385)	-6.64 (8.145)	20.04 (5.994)	275				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 36	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.85 (0.365)	-13.87 (7.191)	19.89 (6.102)	291	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.08 (-8.095, -6.065)	-1.126 (-1.288,-0.965)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.26 (0.632)	-13.80 (7.694)	20.19 (5.528)	96	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.48 (-7.915, -5.050)	-1.031 (-1.259,-0.803)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.77 (0.375)	-7.10 (7.775)	20.03 (5.963)	267				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.40 (0.373)	-13.51 (7.383)	20.01 (6.058)	289	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.64 (-7.677, -5.600)	-1.035 (-1.197,-0.873)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.33 (0.645)	-13.85 (7.539)	20.19 (5.528)	96	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.57 (-8.037, -5.110)	-1.025 (-1.253,-0.797)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.76 (0.383)	-7.07 (8.013)	20.10 (6.000)	263				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.13 (0.374)	-13.25 (7.564)	20.01 (6.060)	287	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.56 (-7.601, -5.518)	-1.017 (-1.178,-0.855)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.15 (0.647)	-13.78 (7.103)	20.14 (5.534)	95	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.57 (-8.039, -5.102)	-1.019 (-1.246,-0.791)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.57 (0.384)	-6.89 (7.718)	19.98 (6.023)	261				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.21 (0.381)	-13.35 (7.702)	20.01 (6.034)	288	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.56 (-7.618, -5.494)	-0.999 (-1.161,-0.837)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.77 (0.657)	-14.20 (7.154)	20.20 (5.499)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.11 (-8.607, -5.620)	-1.084 (-1.311,-0.856)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.65 (0.392)	-6.87 (8.104)	19.98 (6.021)	260				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-13.26 (0.381)	-13.35 (7.697)	20.09 (5.928)	291	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-6.40 (-7.465, -5.342)	-0.975 (-1.137,-0.814)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-13.90 (0.656)	-14.36 (6.924)	20.31 (5.512)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-7.04 (-8.533, -5.550)	-1.072 (-1.299,-0.845)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.85 (0.392)	-7.08 (7.941)	20.02 (5.971)	263				

MMRM-Analyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-1.79 (0.131)	-1.76 (2.691)	4.82 (3.249)	313	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0727	-0.33 (-0.693, 0.031)	-0.144 (-0.301,0.013)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-2.47 (0.227)	-2.79 (2.970)	5.59 (3.173)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0001	-1.01 (-1.524, -0.497)	-0.439 (-0.662,-0.216)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-1.46 (0.132)	-1.51 (2.535)	4.92 (3.275)	306				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-2.60 (0.135)	-2.56 (2.929)	4.75 (3.256)	307	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-0.80 (-1.175, -0.434)	-0.342 (-0.499,-0.184)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-2.86 (0.233)	-3.28 (3.049)	5.64 (3.141)	102	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.06 (-1.589, -0.539)	-0.452 (-0.675,-0.229)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-1.80 (0.135)	-1.84 (2.904)	4.98 (3.255)	308				

Week 4	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.32 (0.124)	-3.24 (3.012)	4.77 (3.248)	308	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.00 (-1.339, -0.655)	-0.459 (-0.616,-0.301)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.68 (0.216)	-4.18 (3.249)	5.70 (3.176)	100	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.36 (-1.847, -0.873)	-0.626 (-0.850,-0.402)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.32 (0.125)	-2.32 (3.016)	4.88 (3.270)	305				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.79 (0.118)	-3.73 (3.128)	4.77 (3.254)	308	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.41 (-1.736, -1.088)	-0.687 (-0.845,-0.530)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.99 (0.204)	-4.60 (3.165)	5.66 (3.154)	102	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.61 (-2.071, -1.152)	-0.785 (-1.008,-0.561)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.38 (0.118)	-2.41 (3.177)	4.92 (3.291)	303				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-3.79 (0.121)	-3.70 (3.090)	4.76 (3.243)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.22 (-1.554, -0.891)	-0.582 (-0.740,-0.424)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.12 (0.210)	-4.78 (3.225)	5.66 (3.179)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.55 (-2.026, -1.081)	-0.740 (-0.965,-0.514)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.57 (0.121)	-2.60 (3.247)	4.88 (3.287)	303				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.07 (0.119)	-3.98 (3.268)	4.76 (3.239)	304	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.57 (-1.898, -1.242)	-0.761 (-0.920,-0.602)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.01 (0.207)	-4.69 (3.294)	5.66 (3.183)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.51 (-1.978, -1.043)	-0.733 (-0.959,-0.506)

	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.50 (0.120)	-2.48 (3.209)	4.83 (3.275)	291				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.02 (0.120)	-3.95 (3.192)	4.79 (3.249)	301	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.52 (-1.847, -1.184)	-0.730 (-0.889,-0.570)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.84 (0.208)	-4.45 (3.286)	5.63 (3.188)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.34 (-1.807, -0.866)	-0.643 (-0.870,-0.417)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.50 (0.122)	-2.52 (3.311)	4.88 (3.268)	290				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.08 (0.114)	-3.99 (3.249)	4.78 (3.249)	296	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.37 (-1.682, -1.054)	-0.698 (-0.858,-0.538)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.91 (0.197)	-4.53 (3.301)	5.63 (3.188)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.20 (-1.643, -0.754)	-0.611 (-0.838,-0.385)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.71 (0.115)	-2.71 (3.216)	4.86 (3.274)	285				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.20 (0.117)	-4.10 (3.305)	4.78 (3.246)	295	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.43 (-1.755, -1.108)	-0.711 (-0.872,-0.550)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.80 (0.203)	-4.46 (3.719)	5.62 (3.192)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.03 (-1.491, -0.573)	-0.513 (-0.741,-0.285)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.76 (0.119)	-2.77 (3.329)	4.88 (3.286)	282				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.13 (0.115)	-4.06 (3.338)	4.81 (3.250)	292	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.39 (-1.707, -1.072)	-0.706 (-0.867,-0.545)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.17 (0.198)	-4.85 (3.342)	5.65 (3.193)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.43 (-1.876, -0.979)	-0.725 (-0.953,-0.497)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.74 (0.117)	-2.70 (3.286)	4.83 (3.286)	276				

Week 32	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.16 (0.110)	-4.06 (3.259)	4.76 (3.266)	289	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.32 (-1.624, -1.015)	-0.702 (-0.863,-0.540)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.11 (0.190)	-4.79 (3.321)	5.65 (3.210)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.27 (-1.696, -0.836)	-0.673 (-0.902,-0.445)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.84 (0.112)	-2.86 (3.177)	4.87 (3.274)	274				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.17 (0.112)	-4.07 (3.235)	4.76 (3.262)	290	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.29 (-1.605, -0.985)	-0.678 (-0.840,-0.515)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-3.97 (0.194)	-4.66 (3.452)	5.61 (3.209)	96	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.09 (-1.531, -0.655)	-0.572 (-0.801,-0.343)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.88 (0.115)	-2.87 (3.148)	4.81 (3.293)	265				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.08 (0.109)	-4.00 (3.219)	4.77 (3.236)	288	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.20 (-1.506, -0.900)	-0.644 (-0.806,-0.482)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.09 (0.189)	-4.75 (3.291)	5.61 (3.209)	96	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.21 (-1.634, -0.778)	-0.645 (-0.874,-0.416)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.88 (0.112)	-2.90 (3.070)	4.82 (3.295)	263				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.08 (0.113)	-4.02 (3.273)	4.79 (3.242)	285	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.26 (-1.571, -0.940)	-0.648 (-0.811,-0.485)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.08 (0.196)	-4.81 (3.400)	5.58 (3.212)	95	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.26 (-1.702, -0.812)	-0.649 (-0.878,-0.419)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.82 (0.117)	-2.82 (3.311)	4.80 (3.283)	259				

Week 48	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.16 (0.113)	-4.10 (3.302)	4.79 (3.246)	286	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.35 (-1.661, -1.034)	-0.698 (-0.861,-0.536)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.09 (0.195)	-4.77 (3.369)	5.63 (3.201)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.28 (-1.721, -0.838)	-0.663 (-0.892,-0.434)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.81 (0.116)	-2.85 (3.111)	4.86 (3.290)	258				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.37 (0.122)	-4.41 (2.544)	7.14 (1.919)	228	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.69 (-2.033, -1.353)	-0.838 (-1.006,-0.669)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-4.50 (0.209)	-4.74 (2.424)	7.45 (1.514)	79	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.83 (-2.302, -1.353)	-0.904 (-1.139,-0.669)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-2.67 (0.126)	-2.91 (2.725)	7.33 (1.829)	208				

MMRM-Analyse: Veränderung der EQ-5D VAS

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	9.76 (0.838)	10.05 (17.379)	56.01 (22.725)	315	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0465	2.34 (0.036, 4.635)	0.159 (0.002,0.316)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	9.95 (1.448)	9.35 (16.060)	58.31 (22.593)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.1298	2.52 (-0.743, 5.787)	0.172 (-0.051,0.394)
	Placebo QW + TCS (N=315)	7.43 (0.844)	7.67 (18.631)	56.49 (23.770)	310				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	12.68 (0.882)	13.31 (20.022)	55.71 (22.633)	312	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0005	4.31 (1.890, 6.727)	0.279 (0.122,0.436)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	14.88 (1.524)	14.42 (17.062)	58.05 (22.701)	102	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0002	6.51 (3.073, 9.942)	0.422 (0.199,0.644)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	8.37 (0.885)	8.76 (18.821)	56.32 (23.730)	311				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	15.40 (0.910)	16.15 (19.568)	55.74 (22.745)	310	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	6.45 (3.952, 8.947)	0.405 (0.248,0.562)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	17.24 (1.575)	16.80 (19.079)	58.02 (22.517)	101	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.29 (4.743, 11.843)	0.521 (0.298,0.744)
	Placebo QW + TCS (N=315)	8.95 (0.913)	9.21 (19.394)	56.31 (23.661)	308				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	18.07 (0.921)	18.83 (21.975)	55.78 (22.700)	308	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.00 (5.476, 10.533)	0.498 (0.341,0.656)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	18.78 (1.593)	18.13 (19.591)	58.25 (22.622)	101	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.72 (5.126, 12.310)	0.543 (0.319,0.766)
	Placebo QW + TCS (N=315)	10.07 (0.924)	10.30 (20.501)	56.36 (23.742)	306				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	19.65 (0.906)	20.24 (21.662)	55.96 (22.598)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	7.65 (5.169, 10.137)	0.485 (0.328,0.643)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	19.09 (1.579)	18.73 (20.853)	58.38 (22.600)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	7.10 (3.549, 10.649)	0.450 (0.225,0.675)
	Placebo QW + TCS (N=315)	11.99 (0.908)	12.16 (19.471)	56.28 (23.625)	307				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	20.77 (0.943)	21.35 (22.800)	55.95 (22.699)	303	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	9.50 (6.904, 12.097)	0.580 (0.421,0.738)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	18.86 (1.644)	17.90 (21.031)	59.00 (22.077)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	7.60 (3.893, 11.300)	0.464 (0.238,0.690)
	Placebo QW + TCS (N=315)	11.26 (0.951)	11.54 (20.392)	56.39 (23.722)	295				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	21.82 (0.957)	22.47 (23.583)	56.08 (22.637)	301	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	10.64 (8.004, 13.284)	0.641 (0.482,0.800)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	20.18 (1.664)	18.91 (22.486)	58.91 (21.982)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	9.00 (5.243, 12.752)	0.542 (0.316,0.768)
	Placebo QW + TCS (N=315)	11.18 (0.967)	11.32 (21.933)	56.69 (23.662)	291				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.00 (0.917)	23.71 (22.994)	55.98 (22.724)	296	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	10.15 (7.627, 12.682)	0.641 (0.481,0.801)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	19.83 (1.588)	18.55 (21.841)	58.91 (21.982)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0001	6.98 (3.397, 10.569)	0.441 (0.214,0.667)
	Placebo QW + TCS (N=315)	12.85 (0.927)	13.08 (21.096)	56.51 (23.721)	287				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.61 (0.976)	24.23 (23.289)	55.91 (22.774)	296	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	10.20 (7.498, 12.901)	0.606 (0.445,0.766)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	20.40 (1.694)	19.14 (22.653)	58.79 (22.067)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0004	6.99 (3.154, 10.817)	0.415 (0.187,0.643)
	Placebo QW + TCS (N=315)	13.41 (0.992)	13.67 (23.872)	56.58 (23.763)	282				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 28	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.08 (0.981)	24.02 (23.877)	55.53 (22.808)	290	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	9.68 (6.969, 12.397)	0.574 (0.413,0.735)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	21.89 (1.698)	20.72 (22.302)	58.79 (22.067)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.49 (4.648, 12.333)	0.503 (0.275,0.731)
	Placebo QW + TCS (N=315)	13.40 (0.997)	13.58 (22.829)	56.49 (23.855)	278				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.29 (0.954)	23.85 (23.959)	56.13 (22.748)	289	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.67 (6.032, 11.313)	0.529 (0.368,0.691)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	19.15 (1.655)	17.92 (22.249)	59.09 (22.099)	95	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0176	4.53 (0.792, 8.278)	0.277 (0.048,0.505)
	Placebo QW + TCS (N=315)	14.61 (0.971)	15.01 (21.454)	56.27 (23.723)	275				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.47 (0.967)	24.40 (23.216)	55.96 (22.811)	290	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	9.09 (6.403, 11.778)	0.547 (0.386,0.709)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	21.73 (1.681)	21.11 (21.567)	58.31 (22.241)	94	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0002	7.34 (3.537, 11.152)	0.442 (0.213,0.672)
	Placebo QW + TCS (N=315)	14.38 (0.991)	15.05 (23.195)	56.20 (23.721)	267				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	22.47 (0.993)	23.25 (24.632)	56.14 (22.605)	288	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.51 (5.751, 11.276)	0.499 (0.337,0.661)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	20.50 (1.723)	19.97 (23.510)	58.51 (22.205)	95	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0011	6.54 (2.634, 10.447)	0.383 (0.154,0.612)
	Placebo QW + TCS (N=315)	13.96 (1.018)	14.85 (21.779)	55.95 (23.971)	264				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 44	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.41 (0.932)	24.23 (23.522)	55.92 (22.898)	285	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.93 (6.343, 11.522)	0.559 (0.397,0.721)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	22.17 (1.614)	21.70 (21.346)	58.38 (22.292)	94	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	7.69 (4.033, 11.352)	0.482 (0.253,0.711)
	Placebo QW + TCS (N=315)	14.48 (0.956)	15.48 (21.440)	55.98 (24.068)	260				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.19 (0.985)	24.06 (24.197)	56.05 (22.723)	287	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	8.68 (5.938, 11.426)	0.514 (0.351,0.676)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	21.08 (1.704)	20.15 (22.479)	58.68 (22.152)	96	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0009	6.58 (2.708, 10.448)	0.389 (0.160,0.618)
	Placebo QW + TCS (N=315)	14.51 (1.013)	15.28 (22.907)	56.08 (24.021)	260				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	23.22 (0.959)	23.92 (24.327)	55.92 (22.808)	290	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	7.59 (4.918, 10.256)	0.460 (0.298,0.622)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	21.93 (1.657)	20.86 (21.608)	58.60 (22.035)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0011	6.30 (2.535, 10.057)	0.382 (0.154,0.610)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	15.64 (0.986)	16.04 (22.473)	56.19 (23.943)	263				

MMRM-Analyse: Veränderung des DLQI

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-4.92 (0.267)	-4.95 (5.131)	14.50 (7.167)	315	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	0.0139	-0.92 (-1.652, -0.188)	-0.197 (-0.353,-0.040)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-5.87 (0.459)	-5.91 (5.808)	14.40 (7.335)	104	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	0.0004	-1.87 (-2.908, -0.836)	-0.400 (-0.621,-0.179)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-4.00 (0.268)	-4.14 (5.326)	14.73 (7.403)	311				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-6.98 (0.269)	-7.03 (5.617)	14.52 (7.154)	312	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-1.68 (-2.421, -0.944)	-0.356 (-0.513,-0.200)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-8.05 (0.464)	-8.10 (6.327)	14.59 (7.313)	103	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-2.76 (-3.802, -1.711)	-0.584 (-0.805,-0.362)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-5.29 (0.270)	-5.42 (5.908)	14.74 (7.398)	311				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-8.81 (0.277)	-8.77 (6.310)	14.47 (7.178)	311	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.06 (-3.817, -2.296)	-0.630 (-0.786,-0.473)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-9.26 (0.478)	-9.37 (6.597)	14.54 (7.135)	102	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.51 (-4.588, -2.434)	-0.723 (-0.945,-0.501)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-5.75 (0.278)	-5.94 (6.274)	14.73 (7.435)	308				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 6	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-9.71 (0.262)	-9.71 (6.436)	14.48 (7.217)	309	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.29 (-4.014, -2.575)	-0.718 (-0.875,-0.561)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-9.99 (0.452)	-10.05 (6.625)	14.38 (7.233)	102	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.58 (-4.595, -2.556)	-0.779 (-1.002,-0.557)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.42 (0.264)	-6.61 (6.380)	14.71 (7.409)	307				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-10.27 (0.265)	-10.28 (6.596)	14.48 (7.201)	306	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.59 (-4.314, -2.859)	-0.775 (-0.933,-0.618)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.38 (0.459)	-10.56 (6.681)	14.42 (7.197)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.69 (-4.729, -2.660)	-0.799 (-1.022,-0.575)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.68 (0.266)	-6.88 (6.348)	14.71 (7.370)	307				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-10.81 (0.267)	-10.75 (6.862)	14.42 (7.251)	305	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-4.39 (-5.126, -3.655)	-0.944 (-1.102,-0.786)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.22 (0.464)	-10.38 (6.528)	14.39 (7.222)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.80 (-4.844, -2.752)	-0.817 (-1.042,-0.592)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.42 (0.270)	-6.67 (6.315)	14.71 (7.450)	293				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-10.88 (0.280)	-10.85 (6.977)	14.40 (7.238)	302	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-4.21 (-4.986, -3.440)	-0.864 (-1.023,-0.706)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.18 (0.485)	-10.31 (7.406)	14.36 (7.163)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.51 (-4.607, -2.415)	-0.720 (-0.945,-0.495)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.67 (0.284)	-7.03 (6.599)	14.75 (7.468)	291				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 20	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-10.98 (0.280)	-10.89 (7.038)	14.38 (7.246)	297	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-4.21 (-4.987, -3.442)	-0.870 (-1.030,-0.711)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.76 (0.483)	-10.86 (6.610)	14.36 (7.163)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-4.00 (-5.093, -2.908)	-0.826 (-1.052,-0.600)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-6.76 (0.284)	-7.12 (7.187)	14.80 (7.485)	288				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-11.18 (0.268)	-11.03 (7.080)	14.37 (7.255)	297	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.82 (-4.565, -3.084)	-0.825 (-0.985,-0.666)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.76 (0.464)	-10.92 (6.789)	14.43 (7.171)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.41 (-4.454, -2.360)	-0.735 (-0.961,-0.509)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.36 (0.272)	-7.75 (7.172)	14.76 (7.496)	285				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-11.26 (0.259)	-11.13 (6.893)	14.42 (7.273)	293	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.80 (-4.516, -3.084)	-0.852 (-1.012,-0.691)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.66 (0.447)	-10.78 (6.714)	14.43 (7.171)	98	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.20 (-4.209, -2.188)	-0.717 (-0.943,-0.490)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.46 (0.264)	-7.86 (6.937)	14.83 (7.519)	279				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-11.22 (0.268)	-11.05 (6.937)	14.36 (7.283)	291	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-4.11 (-4.854, -3.371)	-0.890 (-1.051,-0.730)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.60 (0.463)	-10.74 (6.766)	14.41 (7.206)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.49 (-4.533, -2.439)	-0.755 (-0.981,-0.528)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.11 (0.273)	-7.61 (7.025)	14.87 (7.518)	276				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-11.21 (0.277)	-11.01 (7.096)	14.31 (7.245)	290	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.55 (-4.316, -2.776)	-0.744 (-0.906,-0.583)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.50 (0.479)	-10.70 (7.050)	14.40 (7.206)	96	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-2.84 (-3.926, -1.754)	-0.596 (-0.824,-0.368)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.66 (0.284)	-8.08 (6.966)	14.71 (7.477)	268				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-10.80 (0.277)	-10.63 (7.213)	14.29 (7.222)	289	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.34 (-4.112, -2.572)	-0.702 (-0.864,-0.541)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.65 (0.478)	-10.86 (6.799)	14.40 (7.206)	96	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.19 (-4.275, -2.106)	-0.671 (-0.898,-0.443)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.46 (0.285)	-7.94 (6.829)	14.80 (7.544)	265				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-10.99 (0.267)	-10.83 (7.155)	14.32 (7.260)	287	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.41 (-4.148, -2.665)	-0.742 (-0.903,-0.580)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-10.91 (0.461)	-11.18 (6.591)	14.34 (7.221)	95	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.32 (-4.367, -2.278)	-0.724 (-0.951,-0.496)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.58 (0.274)	-8.00 (6.864)	14.64 (7.520)	261				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-11.10 (0.267)	-10.91 (6.978)	14.28 (7.259)	286	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.64 (-4.382, -2.901)	-0.795 (-0.957,-0.633)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Num. of Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-11.05 (0.459)	-11.15 (6.942)	14.36 (7.177)	97	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.59 (-4.628, -2.546)	-0.783 (-1.010,-0.556)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.46 (0.274)	-7.90 (6.973)	14.81 (7.626)	261				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)	-11.09 (0.263)	-10.91 (7.264)	14.37 (7.296)	291	Dupilumab 300 mg QW + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.55 (-4.285, -2.823)	-0.786 (-0.947,-0.624)
	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	-11.12 (0.452)	-11.32 (6.775)	14.52 (7.186)	99	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS//vs Placebo + TCS	<0.0001	-3.58 (-4.605, -2.553)	-0.791 (-1.018,-0.564)
	Placebo QW + TCS (N=315)	-7.54 (0.271)	-7.94 (6.625)	14.74 (7.551)	264				

[1] The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (Dupilumab group vs. Placebo) of the LS mean change using MMRM model with baseline measurement, and baseline-by-visit interaction as covariate and the treatment, visit, treatment-by-visit interaction, region and baseline disease severity (IGA=3 vs. IGA =4) strata as fixed factors.

G.3: Werte im Studienverlauf von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten

AD-1652

Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-5.5 (1.78)	(-9.0, -2.0)	-6.1 (16.72)	7.81 (1.590)	7.247 (1.6614)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.8180	-0.6 (-6.18, 4.88)	-0.038 (-0.365,0.288)
	Placebo QW (N=59)	-4.8 (2.24)	(-9.2, -0.4)	-4.7 (17.07)	7.56 (1.624)	7.150 (1.8084)	59/0				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.5 (2.39)	(-18.2, -8.8)	-14.9 (24.21)	7.81 (1.590)	6.512 (1.9095)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.2869	-4.0 (-11.49, 3.40)	-0.177 (-0.503,0.149)
	Placebo QW (N=59)	-9.5 (3.02)	(-15.4, -3.6)	-9.9 (19.48)	7.56 (1.624)	6.817 (2.0078)	59/0				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-22.7 (2.46)	(-27.5, -17.9)	-23.9 (26.32)	7.81 (1.590)	5.818 (2.0511)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0032	-11.8 (-19.60, -3.96)	-0.484 (-0.806-0.163)
	Placebo QW (N=59)	-10.9 (3.21)	(-17.2, -4.6)	-11.3 (18.69)	7.56 (1.624)	6.731 (2.0120)	59/0				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-28.7 (2.63)	(-33.8, -23.5)	-29.7 (26.19)	7.81 (1.590)	5.372 (2.1308)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0003	-15.3 (-23.55, -6.97)	-0.594 (-0.917-0.271)
	Placebo QW (N=59)	-13.4 (3.39)	(-20.1, -6.8)	-13.6 (23.21)	7.56 (1.624)	6.521 (2.1122)	59/0				
Week 5	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-34.8 (2.70)	(-40.1, -29.5)	-35.6 (26.65)	7.81 (1.590)	4.946 (2.2240)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-19.2 (-27.79, -10.69)	-0.723 (-1.045-0.402)
	Placebo QW (N=59)	-15.6 (3.51)	(-22.4, -8.7)	-15.8 (24.48)	7.56 (1.624)	6.358 (2.1594)	59/0				
Week 6	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-36.4 (2.82)	(-41.9, -30.8)	-36.8 (27.32)	7.81 (1.590)	4.825 (2.2290)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0001	-17.5 (-26.40, -8.65)	-0.638 (-0.961-0.315)
	Placebo QW (N=59)	-18.8 (3.63)	(-26.0, -11.7)	-18.6 (26.19)	7.56 (1.624)	6.126 (2.2358)	59/0				
Week 7	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-39.3 (2.92)	(-45.0, -33.6)	-40.1 (28.95)	7.81 (1.590)	4.583 (2.3198)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-19.9 (-29.12, -10.72)	-0.698 (-1.020-0.375)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=59)	-19.4 (3.77)	(-26.8, -12.0)	-19.4 (26.08)	7.56 (1.624)	6.062 (2.2626)	59/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-41.2 (2.93)	(-47.0, -35.5)	-41.6 (28.00)	7.81 (1.590)	4.502 (2.3433)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-21.6 (-30.82, -12.28)	-0.748 (-1.070,-0.426)
	Placebo QW (N=59)	-19.7 (3.80)	(-27.1, -12.2)	-19.6 (27.86)	7.56 (1.624)	6.063 (2.3354)	59/0				
Week 9	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-46.2 (2.84)	(-51.8, -40.6)	-46.2 (28.71)	7.81 (1.590)	4.197 (2.4119)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-24.7 (-33.83, -15.56)	-0.861 (-1.180,-0.543)
	Placebo QW (N=59)	-21.5 (3.79)	(-28.9, -14.1)	-21.5 (26.10)	7.56 (1.624)	5.940 (2.3536)	58/1				
Week 10	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-47.6 (2.98)	(-53.4, -41.7)	-47.4 (29.32)	7.81 (1.590)	4.096 (2.4372)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-26.3 (-35.83, -16.80)	-0.886 (-1.207,-0.566)
	Placebo QW (N=59)	-21.3 (3.93)	(-29.0, -13.6)	-21.0 (27.80)	7.56 (1.624)	5.938 (2.3339)	58/1				
Week 11	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-48.7 (2.95)	(-54.5, -43.0)	-48.5 (30.06)	7.81 (1.590)	4.022 (2.4870)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.7 (-37.17, -18.24)	-0.934 (-1.253,-0.615)
	Placebo QW (N=59)	-21.0 (3.92)	(-28.7, -13.4)	-20.7 (26.60)	7.56 (1.624)	5.923 (2.2085)	58/1				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-49.9 (2.89)	(-55.5, -44.2)	-49.3 (29.36)	7.81 (1.590)	3.962 (2.4242)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-28.9 (-38.14, -19.57)	-0.990 (-1.308,-0.671)
	Placebo QW (N=59)	-21.0 (3.85)	(-28.6, -13.4)	-20.5 (26.89)	7.56 (1.624)	5.976 (2.3146)	57/2				
Week 13	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-52.2 (2.90)	(-57.8, -46.5)	-51.6 (29.38)	7.81 (1.590)	3.807 (2.4662)	115/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-30.1 (-39.57, -20.70)	-1.021 (-1.340,-0.701)
	Placebo QW (N=59)	-22.0 (3.92)	(-29.7, -14.3)	-21.8 (27.96)	7.56 (1.624)	5.917 (2.4451)	56/3				
Week 14	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-52.9 (2.87)	(-58.5, -47.2)	-52.2 (30.12)	7.81 (1.590)	3.773 (2.4888)	115/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-31.0 (-40.37, -21.63)	-1.053 (-1.372,-0.735)
	Placebo QW (N=59)	-21.9 (3.91)	(-29.5, -14.2)	-21.5 (26.19)	7.56 (1.624)	5.917 (2.3404)	56/3				
Week 15	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-54.5 (2.83)	(-60.0, -48.9)	-54.0 (29.29)	7.81 (1.590)	3.628 (2.4519)	115/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-32.7 (-41.96, -23.49)	-1.125 (-1.442,-0.807)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=59)	-21.7 (3.86)	(-29.3, -14.2)	-21.6 (27.01)	7.56 (1.624)	5.927 (2.4216)	57/2				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-54.6 (2.86)	(-60.2, -49.0)	-53.9 (29.79)	7.81 (1.590)	3.639 (2.4890)	113/7	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-33.3 (-42.61, -23.99)	-1.133 (-1.450-0.816)
	Placebo QW (N=59)	-21.3 (3.90)	(-29.0, -13.7)	-20.9 (27.14)	7.56 (1.624)	5.972 (2.3877)	57/2				

Veränderung des Juckreizes (Worst Itch Scale)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-0.51 (0.109)	(-0.72, -0.29)	-0.56 (1.135)	7.81 (1.590)	7.247 (1.6614)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.6108	-0.09 (-0.451, 0.265)	-0.082 (-0.396,0.233)
	Placebo QW (N=59)	-0.41 (0.150)	(-0.71, -0.12)	-0.41 (1.246)	7.56 (1.624)	7.150 (1.8084)	59/0				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-1.17 (0.149)	(-1.47, -0.88)	-1.29 (1.771)	7.81 (1.590)	6.512 (1.9095)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0625	-0.46 (-0.952, 0.024)	-0.299 (-0.613,0.016)
	Placebo QW (N=59)	-0.71 (0.205)	(-1.11, -0.31)	-0.75 (1.323)	7.56 (1.624)	6.817 (2.0078)	59/0				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-1.87 (0.165)	(-2.20, -1.55)	-1.99 (2.036)	7.81 (1.590)	5.818 (2.0511)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0001	-1.06 (-1.606, -0.520)	-0.614 (-0.927, -0.300)
	Placebo QW (N=59)	-0.81 (0.229)	(-1.26, -0.36)	-0.83 (1.249)	7.56 (1.624)	6.731 (2.0120)	59/0				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.33 (0.183)	(-2.69, -1.97)	-2.43 (2.185)	7.81 (1.590)	5.372 (2.1308)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.28 (-1.884, -0.680)	-0.668 (-0.982, -0.354)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=59)	-1.05 (0.253)	(-1.55, -0.55)	-1.04 (1.632)	7.56 (1.624)	6.521 (2.1122)	59/0				
Week 5	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.77 (0.191)	(-3.14, -2.40)	-2.86 (2.258)	7.81 (1.590)	4.946 (2.2240)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.55 (-2.178, -0.921)	-0.773 (-1.087, -0.460)
	Placebo QW (N=59)	-1.22 (0.264)	(-1.74, -0.70)	-1.21 (1.694)	7.56 (1.624)	6.358 (2.1594)	59/0				
Week 6	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.92 (0.201)	(-3.31, -2.53)	-2.98 (2.345)	7.81 (1.590)	4.825 (2.2290)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.42 (-2.083, -0.762)	-0.677 (-0.991, -0.363)
	Placebo QW (N=59)	-1.50 (0.277)	(-2.04, -0.95)	-1.44 (1.935)	7.56 (1.624)	6.126 (2.2358)	59/0				
Week 7	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.14 (0.208)	(-3.54, -2.73)	-3.22 (2.426)	7.81 (1.590)	4.583 (2.3198)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.60 (-2.280, -0.914)	-0.735 (-1.049, -0.420)
	Placebo QW (N=59)	-1.54 (0.287)	(-2.10, -0.98)	-1.50 (1.986)	7.56 (1.624)	6.062 (2.2626)	59/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.24 (0.209)	(-3.65, -2.83)	-3.30 (2.392)	7.81 (1.590)	4.502 (2.3433)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.69 (-2.379, -1.003)	-0.771 (-1.085, -0.457)
	Placebo QW (N=59)	-1.55 (0.289)	(-2.12, -0.98)	-1.50 (2.034)	7.56 (1.624)	6.063 (2.3354)	59/0				
Week 9	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.57 (0.212)	(-3.99, -3.16)	-3.61 (2.402)	7.81 (1.590)	4.197 (2.4119)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.89 (-2.585, -1.188)	-0.848 (-1.162, -0.534)
	Placebo QW (N=59)	-1.68 (0.294)	(-2.26, -1.11)	-1.62 (2.030)	7.56 (1.624)	5.940 (2.3536)	58/1				
Week 10	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.69 (0.216)	(-4.11, -3.26)	-3.71 (2.451)	7.81 (1.590)	4.096 (2.4372)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.98 (-2.689, -1.269)	-0.876 (-1.190, -0.562)
	Placebo QW (N=59)	-1.71 (0.299)	(-2.29, -1.12)	-1.63 (2.085)	7.56 (1.624)	5.938 (2.3339)	58/1				
Week 11	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.76 (0.215)	(-4.18, -3.34)	-3.78 (2.467)	7.81 (1.590)	4.022 (2.4870)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.04 (-2.748, -1.333)	-0.906 (-1.220, -0.592)
	Placebo QW (N=59)	-1.72 (0.298)	(-2.30, -1.13)	-1.64 (2.035)	7.56 (1.624)	5.923 (2.2085)	58/1				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.85 (0.212)	(-4.26, -3.43)	-3.84 (2.424)	7.81 (1.590)	3.962 (2.4242)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.16 (-2.860, -1.459)	-0.969 (-1.283, -0.655)
	Placebo QW (N=59)	-1.69 (0.295)	(-2.27, -1.11)	-1.59 (2.060)	7.56 (1.624)	5.976 (2.3146)	57/2				
Week 13	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.00 (0.216)	(-4.42, -3.57)	-4.00 (2.417)	7.81 (1.590)	3.807 (2.4662)	115/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.27 (-2.983, -1.554)	-1.001 (-1.316, -0.685)
	Placebo QW (N=59)	-1.73 (0.301)	(-2.32, -1.14)	-1.65 (2.097)	7.56 (1.624)	5.917 (2.4451)	56/3				
Week 14	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.04 (0.214)	(-4.46, -3.62)	-4.03 (2.431)	7.81 (1.590)	3.773 (2.4888)	115/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.30 (-3.011, -1.595)	-1.024 (-1.338, -0.709)
	Placebo QW (N=59)	-1.74 (0.299)	(-2.32, -1.15)	-1.65 (2.009)	7.56 (1.624)	5.917 (2.3404)	56/3				
Week 15	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.17 (0.213)	(-4.59, -3.75)	-4.18 (2.405)	7.81 (1.590)	3.628 (2.4519)	115/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.46 (-3.165, -1.751)	-1.093 (-1.408, -0.779)
	Placebo QW (N=59)	-1.71 (0.298)	(-2.30, -1.13)	-1.64 (2.060)	7.56 (1.624)	5.927 (2.4216)	57/2				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.18 (0.215)	(-4.60, -3.76)	-4.17 (2.437)	7.81 (1.590)	3.639 (2.4890)	113/7	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.49 (-3.204, -1.783)	-1.103 (-1.417, -0.789)
	Placebo QW (N=59)	-1.69 (0.300)	(-2.28, -1.10)	-1.59 (2.028)	7.56 (1.624)	5.972 (2.3877)	57/2				

Veränderung des POEM

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-7.3 (0.57)	(-8.4, -6.2)	-7.5 (6.60)	21.3 (5.55)	13.82 (7.103)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0005	-3.3 (-5.15, -1.43)	-0.556 (-0.870,-0.242)
	Placebo QW (N=59)	-4.0 (0.78)	(-5.5, -2.4)	-4.3 (5.21)	21.6 (4.82)	17.29 (6.068)	58/1				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-11.0 (0.63)	(-12.3, -9.8)	-10.9 (7.51)	21.3 (5.55)	10.43 (6.971)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-6.4 (-8.50, -4.38)	-0.978 (-1.291,-0.665)
	Placebo QW (N=59)	-4.6 (0.87)	(-6.3, -2.9)	-4.6 (6.12)	21.6 (4.82)	16.98 (6.967)	59/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-12.7 (0.61)	(-13.9, -11.5)	-12.6 (6.91)	21.3 (5.55)	8.75 (6.643)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-7.3 (-9.27, -5.28)	-1.140 (-1.453,-0.828)
	Placebo QW (N=59)	-5.4 (0.84)	(-7.1, -3.8)	-5.4 (6.82)	21.6 (4.82)	16.14 (7.067)	59/0				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.8 (0.64)	(-15.1, -12.6)	-13.7 (7.12)	21.3 (5.55)	7.62 (6.660)	115/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-9.0 (-11.13, -6.95)	-1.359 (-1.673,-1.045)
	Placebo QW (N=59)	-4.8 (0.88)	(-6.5, -3.1)	-4.8 (7.39)	21.6 (4.82)	16.75 (7.493)	58/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.9 (0.67)	(-15.2, -12.5)	-13.7 (6.94)	21.3 (5.55)	7.65 (6.586)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-8.8 (-10.98, -6.55)	-1.246 (-1.560,-0.931)
	Placebo QW (N=59)	-5.1 (0.93)	(-6.9, -3.3)	-5.1 (8.84)	21.6 (4.82)	16.50 (8.508)	58/1				

Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-1.6 (0.25)	(-2.1, -1.1)	-1.8 (2.83)	6.8 (2.86)	5.04 (3.208)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.1890	-0.6 (-1.38, 0.27)	-0.211 (-0.526,0.104)
	Placebo QW (N=59)	-1.1 (0.35)	(-1.8, -0.4)	-1.0 (2.67)	6.3 (2.86)	5.27 (3.129)	58/1				
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-2.3 (0.26)	(-2.8, -1.8)	-2.5 (3.10)	6.8 (2.86)	4.29 (2.983)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0093	-1.1 (-2.00, -0.28)	-0.418 (-0.733,-0.103)
	Placebo QW (N=59)	-1.1 (0.36)	(-1.8, -0.4)	-1.1 (3.13)	6.3 (2.86)	5.20 (3.227)	58/1				
Week 3	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.1 (0.26)	(-3.6, -2.6)	-3.2 (3.36)	6.8 (2.86)	3.62 (2.873)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0010	-1.5 (-2.32, -0.59)	-0.529 (-0.843,-0.214)
	Placebo QW (N=59)	-1.6 (0.37)	(-2.3, -0.9)	-1.4 (2.78)	6.3 (2.86)	4.86 (3.157)	57/2				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-3.6 (0.26)	(-4.1, -3.1)	-3.7 (3.40)	6.8 (2.86)	3.14 (2.845)	118/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0001	-1.7 (-2.57, -0.84)	-0.619 (-0.933,-0.305)
	Placebo QW (N=59)	-1.9 (0.36)	(-2.6, -1.1)	-1.6 (2.78)	6.3 (2.86)	4.64 (3.177)	59/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.1 (0.26)	(-4.6, -3.6)	-4.1 (3.64)	6.8 (2.86)	2.67 (2.779)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.1 (-2.97, -1.24)	-0.765 (-1.078,-0.451)
	Placebo QW (N=59)	-2.0 (0.36)	(-2.7, -1.3)	-1.7 (2.77)	6.3 (2.86)	4.62 (3.040)	59/0				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.5 (0.26)	(-5.1, -4.0)	-4.6 (3.52)	6.8 (2.86)	2.23 (2.710)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.1 (-3.01, -1.29)	-0.786 (-1.101,-0.472)
	Placebo QW (N=59)	-2.4 (0.36)	(-3.1, -1.7)	-2.1 (2.94)	6.3 (2.86)	4.20 (3.107)	58/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-4.5 (0.27)	(-5.0, -3.9)	-4.5 (3.37)	6.8 (2.86)	2.28 (2.740)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.3 (-3.18, -1.43)	-0.825 (-1.140,-0.510)
	Placebo QW (N=59)	-2.1 (0.37)	(-2.9, -1.4)	-1.9 (3.12)	6.3 (2.86)	4.39 (3.337)	58/1				

Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-6.0 (0.82)	(-7.6, -4.4)	-6.5 (8.90)	58.1 (12.82)	51.59 (11.706)	116/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.8931	-0.2 (-2.88, 2.51)	-0.022 (-0.342,0.298)
	Placebo QW (N=59)	-5.8 (1.13)	(-8.0, -3.6)	-5.1 (9.94)	54.2 (13.25)	49.14 (12.930)	57/1				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-7.5 (0.84)	(-9.2, -5.9)	-8.3 (10.66)	58.1 (12.82)	49.81 (10.855)	117/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.5169	-0.9 (-3.68, 1.85)	-0.105 (-0.423,0.213)
	Placebo QW (N=59)	-6.6 (1.16)	(-8.9, -4.3)	-5.6 (9.61)	54.2 (13.25)	48.59 (12.033)	58/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-10.0 (0.85)	(-11.6, -8.3)	-11.1 (11.20)	58.1 (12.82)	47.00 (10.247)	114/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.1134	-2.2 (-5.03, 0.53)	-0.257 (-0.576,0.061)
	Placebo QW (N=59)	-7.7 (1.17)	(-10.0, -5.4)	-6.6 (11.18)	54.2 (13.25)	47.58 (11.001)	58/0				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-12.3 (0.79)	(-13.9, -10.8)	-13.1 (10.89)	58.1 (12.82)	45.00 (8.837)	116/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0019	-4.1 (-6.68, -1.51)	-0.506 (-0.826,-0.187)
	Placebo QW (N=59)	-8.2 (1.09)	(-10.3, -6.1)	-6.7 (11.10)	54.2 (13.25)	47.51 (11.141)	57/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-12.9 (0.82)	(-14.5, -11.3)	-13.8 (11.67)	58.1 (12.82)	44.29 (9.385)	116/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0001	-5.2 (-7.88, -2.52)	-0.619 (-0.938,-0.300)
	Placebo QW (N=59)	-7.7 (1.13)	(-10.0, -5.5)	-6.3 (9.93)	54.2 (13.25)	47.89 (11.017)	57/1				

Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-6.0 (0.87)	(-7.7, -4.3)	-6.7 (10.07)	60.0 (13.57)	53.29 (12.084)	116/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.6986	0.6 (-2.29, 3.42)	0.063 (-0.255,0.381)
	Placebo QW (N=59)	-6.6 (1.20)	(-8.9, -4.2)	-6.0 (10.00)	56.6 (12.58)	50.64 (12.806)	57/1				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-8.5 (0.89)	(-10.3, -6.8)	-9.0 (11.33)	60.0 (13.57)	51.00 (11.793)	117/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.9565	-0.1 (-3.00, 2.83)	-0.009 (-0.326,0.308)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=59)	-8.5 (1.23)	(-10.9, -6.0)	-7.5 (9.55)	56.6 (12.58)	49.14 (11.575)	58/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-11.0 (0.89)	(-12.8, -9.3)	-11.9 (11.99)	60.0 (13.57)	48.13 (11.385)	116/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.2938	-1.6 (-4.45, 1.35)	-0.170 (-0.488,0.148)
	Placebo QW (N=59)	-9.5 (1.22)	(-11.9, -7.1)	-8.5 (9.97)	56.6 (12.58)	48.15 (10.270)	58/0				
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-14.0 (0.87)	(-15.7, -12.3)	-14.6 (12.05)	60.0 (13.57)	45.41 (9.854)	116/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0074	-3.9 (-6.72, -1.04)	-0.435 (-0.754,-0.117)
	Placebo QW (N=59)	-10.1 (1.20)	(-12.5, -7.8)	-8.7 (10.95)	56.6 (12.58)	47.87 (11.267)	57/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-13.5 (0.90)	(-15.3, -11.7)	-14.2 (12.33)	60.0 (13.57)	45.82 (10.673)	116/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0280	-3.3 (-6.28, -0.36)	-0.356 (-0.675,-0.038)
	Placebo QW (N=59)	-10.2 (1.25)	(-12.6, -7.7)	-9.0 (9.88)	56.6 (12.58)	47.58 (11.739)	57/1				

Veränderung des CDLQI

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-6.7 (0.45)	(-7.6, -5.8)	-7.2 (6.38)	16.4 (7.81)	9.15 (6.478)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0004	-2.7 (-4.19, -1.21)	-0.569 (-0.883,-0.254)
	Placebo QW (N=59)	-4.0 (0.63)	(-5.2, -2.8)	-3.8 (4.05)	14.8 (6.92)	10.99 (6.437)	58/1				
Week 4	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-8.2 (0.47)	(-9.1, -7.2)	-8.5 (6.69)	16.4 (7.81)	7.81 (5.861)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-3.8 (-5.34, -2.28)	-0.781 (-1.096,-0.467)
	Placebo QW (N=59)	-4.4 (0.64)	(-5.6, -3.1)	-3.9 (5.04)	14.8 (6.92)	10.86 (6.407)	59/0				
Week 8	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-10.0 (0.46)	(-10.9, -9.1)	-10.5 (7.10)	16.4 (7.81)	5.88 (5.475)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-3.7 (-5.16, -2.14)	-0.762 (-1.077,-0.447)
	Placebo QW (N=59)	-6.4 (0.63)	(-7.6, -5.1)	-5.8 (5.75)	14.8 (6.92)	8.98 (5.575)	59/0				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 12	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-11.0 (0.43)	(-11.9, -10.2)	-11.4 (7.22)	16.4 (7.81)	4.91 (4.915)	117/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-4.9 (-6.29, -3.43)	-1.072 (-1.387,-0.757)
	Placebo QW (N=59)	-6.2 (0.60)	(-7.3, -5.0)	-5.5 (5.53)	14.8 (6.92)	9.25 (5.584)	58/1				
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)	-11.1 (0.50)	(-12.1, -10.1)	-11.5 (7.54)	16.4 (7.81)	4.83 (5.068)	116/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.5 (-7.20, -3.89)	-1.056 (-1.372,-0.741)
	Placebo QW (N=59)	-5.6 (0.70)	(-6.9, -4.2)	-5.0 (5.92)	14.8 (6.92)	9.83 (7.172)	57/2				

Only patients (15kg to less than 60kg for Q4W treatment regimen) are included in analysis.

Note: 12345 and 54321 with imputation size 40. No imputation will be made for patients with baseline missing.

[1] The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (Dupilumab group vs. Placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement ascovariate and the treatment, randomization strata (region [North America vs Europe] and baseline weight group [<30 kg vs >=30 kg]) as fixed factors.

CHRONOS

Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-15.5 (1.52)	(-18.5, -12.5)	-15.3 (33.94)	7.14 (1.902)	5.876 (2.0179)	319/0	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.3080	-2.1 (-6.29, 1.99)	-0.081 (-0.237, 0.075)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-17.0 (2.60)	(-22.1, -11.9)	-17.5 (19.68)	7.41 (1.658)	6.056 (1.8963)	106/0	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.2247	-3.6 (-9.46, 2.23)	-0.136 (-0.357, 0.084)
	Placebo QW (N=315)	-13.4 (1.53)	(-16.4, -10.4)	-13.7 (20.45)	7.34 (1.841)	6.286 (2.0647)	315/0				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-26.0 (1.55)	(-29.0, -22.9)	-25.9 (31.99)	7.14 (1.902)	5.161 (2.0738)	318/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0063	-5.9 (-10.06, -1.65)	-0.217 (-0.373, -0.061)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-27.7 (2.64)	(-32.9, -22.5)	-28.0 (22.87)	7.41 (1.658)	5.292 (2.0224)	106/0	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0118	-7.6 (-13.56, -1.69)	-0.283 (-0.503, -0.063)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-20.1 (1.56)	(-23.2, -17.0)	-20.3 (23.24)	7.34 (1.841)	5.846 (2.1777)	315/0				
Week 3	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-31.3 (2.00)	(-35.2, -27.3)	-30.9 (45.45)	7.14 (1.902)	4.703 (2.1048)	316/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0191	-6.5 (-11.94, -1.07)	-0.187 (-0.343, -0.031)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-38.0 (3.42)	(-44.7, -31.3)	-38.4 (24.03)	7.41 (1.658)	4.522 (2.0425)	106/0	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0007	-13.2 (-20.91, -5.58)	-0.380 (-0.600, -0.160)
	Placebo QW (N=315)	-24.8 (2.02)	(-28.7, -20.8)	-25.0 (25.80)	7.34 (1.841)	5.466 (2.2271)	310/5				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-36.6 (1.93)	(-40.4, -32.8)	-36.3 (42.04)	7.14 (1.902)	4.334 (2.1501)	317/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0002	-9.9 (-15.14, -4.65)	-0.294 (-0.451, -0.138)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-44.8 (3.30)	(-51.2, -38.3)	-45.1 (23.86)	7.41 (1.658)	4.063 (2.0523)	104/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-18.1 (-25.48, -10.67)	-0.538 (-0.758, -0.318)
	Placebo QW (N=315)	-26.7 (1.95)	(-30.5, -22.9)	-26.9 (27.69)	7.34 (1.841)	5.316 (2.2558)	309/6				
Week 5	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-43.3 (1.73)	(-46.7, -39.9)	-43.0 (34.46)	7.14 (1.902)	3.935 (2.1290)	314/5	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-14.3 (-18.98, -9.57)	-0.475 (-0.631, -0.318)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-46.4 (2.95)	(-52.2, -40.6)	-46.5 (25.96)	7.41 (1.658)	3.949 (2.1735)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-17.4 (-24.01, -10.74)	-0.578 (-0.798, -0.357)
	Placebo QW (N=315)	-29.0 (1.74)	(-32.5, -25.6)	-29.1 (27.33)	7.34 (1.841)	5.160 (2.2286)	309/6				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-46.4 (1.69)	(-49.7, -43.1)	-46.0 (32.60)	7.14 (1.902)	3.736 (2.0775)	311/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-16.7 (-21.29, -12.14)	-0.571 (-0.727, -0.415)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-50.3 (2.88)	(-55.9, -44.7)	-50.2 (26.88)	7.41 (1.658)	3.708 (2.1558)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-20.6 (-27.04, -14.11)	-0.703 (-0.924, -0.482)
Week 7	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-49.7 (1.79)	(-53.2, -46.2)	-49.3 (35.68)	7.14 (1.902)	3.479 (2.0695)	310/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-18.1 (-22.93, -13.21)	-0.582 (-0.739, -0.426)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-53.1 (3.05)	(-59.0, -47.1)	-53.1 (26.39)	7.41 (1.658)	3.477 (2.0570)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-21.4 (-28.25, -14.53)	-0.689 (-0.910, -0.468)
	Placebo QW (N=315)	-31.7 (1.80)	(-35.2, -28.1)	-31.6 (28.36)	7.34 (1.841)	4.953 (2.2632)	306/9				

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 8	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-51.4 (1.80)	(-54.9, -47.9)	-51.1 (33.62)	7.14 (1.902)	3.363 (2.0680)	310/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-19.9 (-24.81, -15.05)	-0.640 (-0.796, -0.483)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-53.0 (3.26)	(-59.4, -46.6)	-53.3 (26.54)	7.41 (1.658)	3.450 (2.1031)	101/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-21.6 (-28.68, -14.44)	-0.692 (-0.920, -0.463)
	Placebo QW (N=315)	-31.5 (1.81)	(-35.0, -27.9)	-31.7 (30.81)	7.34 (1.841)	4.910 (2.2861)	306/9				
Week 9	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-53.2 (1.82)	(-56.8, -49.6)	-52.8 (35.32)	7.14 (1.902)	3.219 (2.0458)	309/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-19.4 (-24.35, -14.44)	-0.614 (-0.771, -0.457)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-54.2 (3.31)	(-60.7, -47.7)	-54.4 (27.85)	7.41 (1.658)	3.376 (2.1252)	100/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-20.4 (-27.65, -13.12)	-0.645 (-0.875, -0.415)
	Placebo QW (N=315)	-33.8 (1.84)	(-37.4, -30.2)	-33.9 (29.13)	7.34 (1.841)	4.781 (2.2606)	302/13				
Week 10	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-54.7 (1.84)	(-58.4, -51.1)	-54.1 (34.93)	7.14 (1.902)	3.147 (2.0959)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-20.5 (-25.51, -15.47)	-0.643 (-0.800, -0.485)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-55.6 (3.37)	(-62.2, -49.0)	-55.5 (27.15)	7.41 (1.658)	3.309 (2.0465)	100/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-21.3 (-28.74, -13.95)	-0.669 (-0.901, -0.437)
	Placebo QW (N=315)	-34.2 (1.87)	(-37.9, -30.6)	-34.0 (30.26)	7.34 (1.841)	4.752 (2.2919)	300/15				
Week 11	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-54.8 (1.90)	(-58.6, -51.1)	-54.1 (37.14)	7.14 (1.902)	3.107 (2.0451)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-21.0 (-26.21, -15.88)	-0.641 (-0.799, -0.484)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.1 (3.52)	(-64.0, -50.2)	-57.1 (28.65)	7.41 (1.658)	3.191 (2.0922)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-23.3 (-31.03, -15.63)	-0.711 (-0.945, -0.476)
	Placebo QW (N=315)	-33.8 (1.92)	(-37.6, -30.0)	-33.6 (29.86)	7.34 (1.841)	4.771 (2.2769)	300/15				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-56.0 (1.90)	(-59.7, -52.3)	-55.4 (35.89)	7.14 (1.902)	3.042 (2.0998)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-23.1 (-28.24, -17.94)	-0.706 (-0.863, -0.548)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.3 (3.51)	(-64.2 , -50.4)	-57.3 (28.26)	7.41 (1.658)	3.177 (2.0777)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.4 (-32.04, -16.71)	-0.745 (-0.979, -0.510)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-32.9 (1.91)	(-36.7, -29.2)	-32.8 (30.63)	7.34 (1.841)	4.835 (2.3180)	296/19				
Week 13	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.8 (1.84)	(-61.4, -54.2)	-57.2 (34.58)	7.14 (1.902)	2.905 (2.0357)	302/17	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-23.8 (-28.83, -18.84)	-0.753 (-0.910, -0.595)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.2 (3.46)	(-65.0, -51.4)	-58.4 (25.72)	7.41 (1.658)	3.100 (2.0226)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.2 (-31.67, -16.73)	-0.764 (-1.000, -0.528)
	Placebo QW (N=315)	-34.0 (1.86)	(-37.6, -30.3)	-34.0 (30.48)	7.34 (1.841)	4.718 (2.2717)	292/23				
Week 14	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.0 (1.85)	(-61.7, -54.4)	-57.7 (33.35)	7.14 (1.902)	2.878 (2.0108)	301/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.1 (-29.11, -19.05)	-0.757 (-0.915 ,-0.599)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.9 (3.49)	(-64.8, -51.1)	-58.4 (25.54)	7.41 (1.658)	3.069 (1.9913)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.0 (-31.54, -16.40)	-0.753 (-0.991 ,-0.515)
	Placebo QW (N=315)	-34.0 (1.88)	(-37.6, -30.3)	-34.2 (32.27)	7.34 (1.841)	4.695 (2.3159)	293/22				
Week 15	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.8 (1.95)	(-61.6, -54.0)	-57.5 (37.42)	7.14 (1.902)	2.863 (2.0314)	301/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.0 (-29.36, -18.72)	-0.715 (-0.873, -0.556)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.8 (3.71)	(-65.1, -50.5)	-58.4 (26.97)	7.41 (1.658)	3.054 (2.0428)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.0 (-32.01, -15.99)	-0.713 (-0.951, -0.475)
	Placebo QW (N=315)	-33.8 (1.98)	(-37.7, -29.9)	-34.2 (32.06)	7.34 (1.841)	4.691 (2.2958)	291/24				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.6 (1.95)	(-61.4, -53.8)	-57.4 (37.16)	7.14 (1.902)	2.857 (2.0277)	303/16	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.5 (-29.84, -19.19)	-0.729 (-0.887, -0.570)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.8 (3.86)	(-65.4, -50.2)	-58.6 (27.56)	7.41 (1.658)	3.045 (2.0718)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.7 (-32.94, -16.46)	-0.734 (-0.979, -0.489)
	Placebo QW (N=315)	-33.1 (1.99)	(-37.0, -29.2)	-33.7 (32.06)	7.34 (1.841)	4.718 (2.2922)	293/22				
Week 17	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.9 (2.05)	(-61.9, -53.9)	-57.6 (39.56)	7.14 (1.902)	2.821 (2.1012)	287/32	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.0 (-29.56, -18.38)	-0.681 (-0.840, -0.522)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-56.5 (3.99)	(-64.4, -48.7)	-57.5 (30.10)	7.41 (1.658)	3.033 (2.0294)	95/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.6 (-31.15, -14.07)	-0.642 (-0.885, -0.399)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-33.9 (2.09)	(-38.0, -29.8)	-34.6 (33.05)	7.34 (1.841)	4.632 (2.2718)	278/37				
Week 18	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.3 (2.26)	(-61.7, -52.9)	-56.7 (44.05)	7.14 (1.902)	2.856 (2.0966)	258/61	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-23.6 (-29.77, -17.49)	-0.615 (-0.775, -0.455)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-56.9 (4.31)	(-65.3, -48.4)	-57.5 (29.07)	7.41 (1.658)	3.126 (2.1365)	90/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-23.2 (-32.54, -13.91)	-0.604 (-0.846, -0.362)
	Placebo QW (N=315)	-33.7 (2.30)	(-38.2, -29.1)	-34.0 (34.18)	7.34 (1.841)	4.710 (2.3835)	250/65				
Week 19	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-55.6 (2.43)	(-60.4, -50.8)	-54.8 (49.80)	7.14 (1.902)	2.921 (2.1196)	266/53	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-23.0 (-29.60, -16.44)	-0.560 (-0.720, -0.400)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-55.5 (4.79)	(-65.0, -46.1)	-56.4 (28.09)	7.41 (1.658)	3.124 (2.0217)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-23.0 (-33.17, -12.76)	-0.558 (-0.806,-0.310)
	Placebo QW (N=315)	-32.6 (2.46)	(-37.4, -27.8)	-33.0 (35.28)	7.34 (1.841)	4.752 (2.3405)	250/65				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.5 (2.36)	(-62.1, -52.9)	-56.7 (43.56)	7.14 (1.902)	2.847 (2.1246)	259/60	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-27.5 (-33.86, -21.06)	-0.688 (-0.849,-0.528)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-56.3 (4.71)	(-65.6, -47.1)	-57.3 (27.94)	7.41 (1.658)	3.100 (2.0948)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-26.3 (-36.21, -16.40)	-0.659 (-0.907,-0.411)
	Placebo QW (N=315)	-30.0 (2.41)	(-34.8, -25.3)	-30.5 (39.90)	7.34 (1.841)	4.860 (2.3595)	257/58				
Week 21	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.4 (2.22)	(-61.7, -53.0)	-56.9 (40.81)	7.14 (1.902)	2.859 (2.1021)	247/72	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.8 (-30.86, -18.78)	-0.662 (-0.823,-0.501)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.7 (4.71)	(-68.0, -49.4)	-59.7 (29.47)	7.41 (1.658)	2.900 (2.0854)	83/23	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-26.2 (-36.13, -16.25)	-0.697 (-0.961,-0.433)
	Placebo QW (N=315)	-32.5 (2.28)	(-37.0, -28.1)	-33.2 (34.87)	7.34 (1.841)	4.714 (2.3618)	244/71				
Week 22	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.4 (2.30)	(-62.9, -53.9)	-57.9 (40.12)	7.14 (1.902)	2.806 (2.1290)	256/63	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-26.3 (-32.69, -19.99)	-0.684 (-0.849,-0.519)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-59.5 (4.60)	(-68.6, -50.4)	-60.5 (28.66)	7.41 (1.658)	2.878 (2.0964)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-27.5 (-37.20, -17.72)	-0.713 (-0.966,-0.460)
	Placebo QW (N=315)	-32.0 (2.40)	(-36.7, -27.3)	-32.6 (37.58)	7.34 (1.841)	4.729 (2.4375)	226/89				
Week 23	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.6 (2.30)	(-63.1, -54.1)	-58.1 (38.43)	7.14 (1.902)	2.796 (2.0710)	251/68	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.7 (-31.85, -19.46)	-0.669 (-0.830,-0.507)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.3 (4.60)	(-67.4, -49.3)	-59.3 (31.02)	7.41 (1.658)	2.909 (2.1339)	83/23	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.4 (-34.97, -15.74)	-0.660 (-0.911,-0.410)
	Placebo QW (N=315)	-33.0 (2.34)	(-37.5, -28.4)	-33.6 (38.83)	7.34 (1.841)	4.675 (2.3960)	244/71				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-59.0 (2.33)	(-63.5, -54.4)	-58.3 (36.65)	7.14 (1.902)	2.786 (2.0375)	253/66	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-27.5 (-33.90, -21.02)	-0.704 (-0.869,-0.539)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.6 (4.76)	(-66.9, -48.2)	-58.8 (30.27)	7.41 (1.658)	2.900 (2.0452)	90/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-26.1 (-35.91, -16.22)	-0.667 (-0.920,-0.415)
	Placebo QW (N=315)	-31.5 (2.43)	(-36.3, -26.7)	-32.2 (42.96)	7.34 (1.841)	4.670 (2.4478)	240/75				
Week 25	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-60.2 (2.24)	(-64.6, -55.8)	-59.9 (36.57)	7.14 (1.902)	2.703 (2.0610)	248/71	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-26.5 (-32.61, -20.41)	-0.710 (-0.873,-0.547)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.0 (4.43)	(-66.7, -49.3)	-59.1 (31.01)	7.41 (1.658)	2.910 (2.1651)	87/19	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.3 (-33.80, -14.82)	-0.650 (-0.904,-0.396)
	Placebo QW (N=315)	-33.7 (2.23)	(-38.1, -29.4)	-34.4 (38.21)	7.34 (1.841)	4.615 (2.3789)	230/85				
Week 26	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-59.0 (2.26)	(-63.4, -54.5)	-58.8 (35.32)	7.14 (1.902)	2.785 (2.0834)	242/77	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.6 (-31.70, -19.48)	-0.681 (-0.844,-0.518)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-55.8 (4.69)	(-65.0, -46.5)	-56.9 (31.03)	7.41 (1.658)	3.037 (2.1371)	87/19	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.4 (-32.22, -12.52)	-0.594 (-0.856,-0.333)
	Placebo QW (N=315)	-33.4 (2.31)	(-37.9, -28.9)	-34.1 (38.54)	7.34 (1.841)	4.664 (2.3969)	233/82				
Week 27	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.6 (2.26)	(-63.1, -54.2)	-58.2 (35.58)	7.14 (1.902)	2.799 (2.0718)	249/70	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.0 (-31.16, -18.90)	-0.657 (-0.818,-0.497)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-55.6 (4.38)	(-64.2, -47.0)	-56.8 (33.06)	7.41 (1.658)	3.047 (2.2072)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.0 (-31.43, -12.55)	-0.577 (-0.825,-0.329)
	Placebo QW (N=315)	-33.6 (2.28)	(-38.1, -29.1)	-34.4 (40.90)	7.34 (1.841)	4.589 (2.3806)	236/79				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-59.0 (2.35)	(-63.6, -54.4)	-58.9 (35.13)	7.14 (1.902)	2.778 (2.0886)	243/76	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-27.0 (-33.27, -20.64)	-0.696 (-0.859,-0.533)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.2 (4.60)	(-66.3, -48.2)	-58.6 (31.80)	7.41 (1.658)	2.907 (2.1621)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.1 (-34.98, -15.30)	-0.648 (-0.902,-0.395)
	Placebo QW (N=315)	-32.1 (2.34)	(-36.6, -27.5)	-33.1 (42.22)	7.34 (1.841)	4.688 (2.4427)	237/78				
Week 29	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-60.2 (2.30)	(-64.7, -55.7)	-59.5 (37.91)	7.14 (1.902)	2.730 (2.1628)	254/65	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.5 (-31.73, -19.22)	-0.660 (-0.822,-0.498)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.6 (4.54)	(-66.5, -48.6)	-58.5 (31.97)	7.41 (1.658)	2.935 (2.1534)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.8 (-32.70, -12.98)	-0.590 (-0.845,-0.336)
	Placebo QW (N=315)	-34.7 (2.35)	(-39.3, -30.1)	-35.2 (40.45)	7.34 (1.841)	4.489 (2.3851)	238/77				
Week 30	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-60.1 (2.40)	(-64.8, -55.4)	-59.7 (34.50)	7.14 (1.902)	2.722 (2.0766)	250/69	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-27.2 (-33.70, -20.66)	-0.677 (-0.839,-0.514)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-55.5 (4.73)	(-64.8, -46.2)	-56.9 (34.23)	7.41 (1.658)	2.994 (2.1086)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.5 (-32.72, -12.33)	-0.560 (-0.814,-0.307)
	Placebo QW (N=315)	-32.9 (2.41)	(-37.7, -28.2)	-33.9 (46.07)	7.34 (1.841)	4.555 (2.3530)	235/80				
Week 31	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-59.5 (2.38)	(-64.2, -54.8)	-59.0 (34.02)	7.14 (1.902)	2.786 (2.0840)	250/69	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-27.9 (-34.33, -21.44)	-0.705 (-0.868,-0.542)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-53.6 (4.67)	(-62.8, -44.4)	-55.1 (36.66)	7.41 (1.658)	3.068 (2.2261)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.0 (-31.92, -12.01)	-0.555 (-0.807,-0.304)
	Placebo QW (N=315)	-31.6 (2.41)	(-36.3, -26.9)	-32.6 (44.97)	7.34 (1.841)	4.614 (2.3686)	232/83				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.0 (2.31)	(-62.5, -53.5)	-57.6 (38.33)	7.14 (1.902)	2.824 (2.1735)	259/60	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.4 (-31.66, -19.22)	-0.657 (-0.818,-0.497)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-59.7 (4.62)	(-68.8, -50.7)	-61.0 (30.60)	7.41 (1.658)	2.756 (1.9765)	80/26	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-27.2 (-37.03, -17.35)	-0.702 (-0.956,-0.448)
	Placebo QW (N=315)	-32.5 (2.34)	(-37.1, -28.0)	-33.4 (40.12)	7.34 (1.841)	4.642 (2.3699)	238/77				
Week 33	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.6 (2.39)	(-63.3, -54.0)	-58.4 (40.67)	7.14 (1.902)	2.767 (2.1084)	237/82	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.9 (-32.44, -19.35)	-0.648 (-0.811,-0.484)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.6 (4.75)	(-67.0, -48.3)	-59.1 (30.17)	7.41 (1.658)	2.872 (1.9843)	91/15	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.9 (-34.92, -14.83)	-0.621 (-0.873,-0.370)
	Placebo QW (N=315)	-32.8 (2.45)	(-37.6, -27.9)	-33.8 (40.95)	7.34 (1.841)	4.605 (2.4229)	212/103				
Week 34	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.6 (2.64)	(-63.8, -53.5)	-57.9 (41.47)	7.14 (1.902)	2.797 (2.1395)	252/67	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.4 (-32.60, -18.20)	-0.573 (-0.735,-0.411)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.5 (5.17)	(-67.6, -47.3)	-58.6 (30.56)	7.41 (1.658)	2.943 (2.0582)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.2 (-35.31, -13.15)	-0.546 (-0.796,-0.296)
	Placebo QW (N=315)	-33.2 (2.69)	(-38.5, -28.0)	-33.9 (49.86)	7.34 (1.841)	4.561 (2.5395)	237/78				
Week 35	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.8 (2.31)	(-63.3, -54.2)	-58.4 (37.19)	7.14 (1.902)	2.786 (2.1187)	246/73	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.9 (-31.34, -18.48)	-0.642 (-0.808,-0.476)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.4 (4.84)	(-68.0, -48.9)	-59.6 (28.82)	7.41 (1.658)	2.896 (2.0150)	82/24	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.6 (-34.93, -14.27)	-0.633 (-0.899,-0.367)
	Placebo QW (N=315)	-33.8 (2.43)	(-38.6, -29.1)	-34.6 (40.13)	7.34 (1.841)	4.587 (2.4497)	214/101				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-59.1 (2.30)	(-63.6, -54.6)	-58.7 (37.05)	7.14 (1.902)	2.775 (2.1297)	238/81	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.9 (-31.19, -18.52)	-0.648 (-0.813,-0.483)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-59.0 (4.60)	(-68.0, -50.0)	-60.2 (29.43)	7.41 (1.658)	2.824 (2.0096)	82/24	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.7 (-34.66, -14.82)	-0.644 (-0.902,-0.386)
	Placebo QW (N=315)	-34.3 (2.33)	(-38.8, -29.7)	-35.0 (40.69)	7.34 (1.841)	4.521 (2.3501)	224/91				
Week 37	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.4 (2.24)	(-62.8, -54.0)	-58.2 (36.80)	7.14 (1.902)	2.814 (2.1507)	245/74	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-22.3 (-28.54, -16.12)	-0.595 (-0.761,-0.430)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-59.2 (4.63)	(-68.3, -50.1)	-60.3 (28.71)	7.41 (1.658)	2.844 (1.9494)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-23.1 (-32.96, -13.26)	-0.615 (-0.877,-0.353)
	Placebo QW (N=315)	-36.1 (2.32)	(-40.6, -31.5)	-36.9 (37.93)	7.34 (1.841)	4.446 (2.3979)	226/89				
Week 38	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.3 (2.30)	(-62.8, -53.8)	-57.9 (36.77)	7.14 (1.902)	2.822 (2.1239)	236/83	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-23.6 (-29.83, -17.32)	-0.611 (-0.773,-0.449)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.5 (4.63)	(-66.6, -48.4)	-58.7 (29.40)	7.41 (1.658)	2.931 (2.0157)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.8 (-32.59, -12.97)	-0.590 (-0.844,-0.336)
	Placebo QW (N=315)	-34.7 (2.35)	(-39.3, -30.1)	-35.5 (41.11)	7.34 (1.841)	4.502 (2.3403)	229/86				
Week 39	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.5 (2.12)	(-62.7, -54.4)	-58.6 (35.12)	7.14 (1.902)	2.826 (2.1658)	253/66	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-22.9 (-28.73, -17.08)	-0.640 (-0.803,-0.478)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.1 (4.21)	(-65.3, -48.8)	-58.3 (27.00)	7.41 (1.658)	2.973 (1.8999)	84/22	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-21.5 (-30.46, -12.45)	-0.599 (-0.851,-0.348)
	Placebo QW (N=315)	-35.6 (2.17)	(-39.9, -31.3)	-36.6 (36.40)	7.34 (1.841)	4.479 (2.3432)	221/94				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.5 (2.20)	(-62.8, -54.2)	-58.7 (35.22)	7.14 (1.902)	2.793 (2.1039)	239/80	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.5 (-31.60, -19.50)	-0.699 (-0.865,-0.534)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-54.4 (4.30)	(-62.9, -46.0)	-56.1 (31.06)	7.41 (1.658)	3.105 (2.0123)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-21.5 (-30.76, -12.26)	-0.588 (-0.841,-0.335)
	Placebo QW (N=315)	-32.9 (2.25)	(-37.3, -28.5)	-34.2 (36.74)	7.34 (1.841)	4.657 (2.3920)	211/104				
Week 41	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.9 (2.24)	(-63.3, -54.5)	-58.9 (37.19)	7.14 (1.902)	2.758 (2.1645)	241/78	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.3 (-31.40, -19.20)	-0.671 (-0.833,-0.509)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.4 (4.68)	(-67.6, -49.2)	-59.9 (28.82)	7.41 (1.658)	2.850 (1.9418)	79/27	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.8 (-34.76, -14.85)	-0.657 (-0.920,-0.393)
	Placebo QW (N=315)	-33.6 (2.29)	(-38.1, -29.1)	-34.7 (38.01)	7.34 (1.841)	4.602 (2.4012)	218/97				
Week 42	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.8 (2.22)	(-63.2, -54.5)	-59.0 (36.90)	7.14 (1.902)	2.768 (2.1787)	248/71	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.4 (-31.48, -19.40)	-0.681 (-0.843,-0.519)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.3 (4.44)	(-67.1, -49.6)	-59.8 (29.12)	7.41 (1.658)	2.857 (1.9966)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.9 (-34.33, -15.52)	-0.667 (-0.918,-0.415)
	Placebo QW (N=315)	-33.4 (2.30)	(-37.9, -28.9)	-34.5 (37.48)	7.34 (1.841)	4.631 (2.3949)	209/106				
Week 43	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-60.2 (2.29)	(-64.7, -55.7)	-60.3 (34.94)	7.14 (1.902)	2.702 (2.1429)	242/77	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.9 (-32.15, -19.66)	-0.681 (-0.845,-0.517)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.0 (4.60)	(-67.1, -49.0)	-59.4 (30.69)	7.41 (1.658)	2.875 (2.0372)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-23.8 (-33.43, -14.08)	-0.624 (-0.878,-0.370)
	Placebo QW (N=315)	-34.3 (2.40)	(-39.0, -29.6)	-35.3 (39.70)	7.34 (1.841)	4.554 (2.5027)	217/98				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.4 (2.39)	(-62.1, -52.8)	-57.5 (39.26)	7.14 (1.902)	2.843 (2.2001)	244/75	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.8 (-32.22, -19.41)	-0.656 (-0.819,-0.493)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.6 (4.74)	(-67.0, -48.3)	-59.5 (30.18)	7.41 (1.658)	2.889 (2.0718)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-26.0 (-35.90, -16.15)	-0.660 (-0.911,-0.410)
	Placebo QW (N=315)	-31.6 (2.44)	(-36.4, -26.8)	-32.9 (40.26)	7.34 (1.841)	4.672 (2.3552)	211/104				
Week 45	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.4 (2.38)	(-63.0, -53.7)	-58.5 (39.09)	7.14 (1.902)	2.786 (2.1685)	232/87	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.8 (-31.17, -18.34)	-0.635 (-0.800,-0.471)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.1 (4.59)	(-66.1, -48.0)	-58.6 (28.49)	7.41 (1.658)	2.951 (1.9948)	76/30	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-23.4 (-33.44, -13.43)	-0.601 (-0.857,-0.344)
	Placebo QW (N=315)	-33.6 (2.38)	(-38.3, -29.0)	-34.8 (38.47)	7.34 (1.841)	4.603 (2.3959)	210/105				
Week 46	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-60.1 (2.20)	(-64.4, -55.7)	-60.2 (36.22)	7.14 (1.902)	2.691 (2.1415)	247/72	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.5 (-31.49, -19.42)	-0.696 (-0.861,-0.531)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-59.3 (4.38)	(-67.9, -50.7)	-60.8 (27.67)	7.41 (1.658)	2.828 (1.9870)	82/24	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.7 (-33.96, -15.43)	-0.675 (-0.928,-0.422)
	Placebo QW (N=315)	-34.6 (2.27)	(-39.1, -30.1)	-35.7 (36.31)	7.34 (1.841)	4.535 (2.3227)	213/102				
Week 47	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.5 (2.28)	(-63.0, -54.0)	-59.1 (35.62)	7.14 (1.902)	2.787 (2.1731)	239/80	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.9 (-32.12, -19.64)	-0.695 (-0.863,-0.527)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.7 (4.42)	(-66.4, -49.0)	-59.6 (29.76)	7.41 (1.658)	2.887 (2.1067)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.0 (-34.54, -15.54)	-0.672 (-0.927,-0.417)
	Placebo QW (N=315)	-32.6 (2.32)	(-37.2, -28.1)	-34.2 (37.55)	7.34 (1.841)	4.658 (2.3812)	209/106				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.5 (2.28)	(-62.9, -54.0)	-59.1 (36.34)	7.14 (1.902)	2.759 (2.1388)	235/84	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.9 (-32.20, -19.66)	-0.689 (-0.855,-0.522)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-57.8 (4.29)	(-66.2, -49.4)	-60.0 (31.17)	7.41 (1.658)	2.820 (2.0225)	83/23	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.3 (-34.65, -15.90)	-0.671 (-0.920,-0.422)
	Placebo QW (N=315)	-32.5 (2.34)	(-37.1, -27.9)	-34.3 (38.50)	7.34 (1.841)	4.626 (2.4481)	213/102				
Week 49	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-59.3 (2.30)	(-63.8, -54.8)	-59.7 (36.53)	7.14 (1.902)	2.699 (2.1135)	235/84	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.8 (-32.03, -19.52)	-0.684 (-0.851,-0.518)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.7 (4.30)	(-67.1, -50.2)	-60.5 (30.79)	7.41 (1.658)	2.775 (2.0472)	78/28	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.1 (-34.42, -15.86)	-0.667 (-0.914,-0.421)
	Placebo QW (N=315)	-33.5 (2.33)	(-38.1, -29.0)	-35.0 (38.15)	7.34 (1.841)	4.598 (2.4627)	213/102				
Week 50	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-60.6 (2.25)	(-65.0, -56.2)	-60.6 (35.68)	7.14 (1.902)	2.639 (2.0520)	238/81	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-27.6 (-33.71, -21.40)	-0.739 (-0.904,-0.574)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-59.1 (4.29)	(-67.5, -50.7)	-60.6 (28.28)	7.41 (1.658)	2.818 (1.9833)	90/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-26.1 (-35.36, -16.81)	-0.699 (-0.947,-0.450)
	Placebo QW (N=315)	-33.0 (2.28)	(-37.5, -28.5)	-34.1 (39.24)	7.34 (1.841)	4.630 (2.4113)	222/93				
Week 51	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-58.0 (2.32)	(-62.5, -53.5)	-58.5 (38.24)	7.14 (1.902)	2.760 (2.0759)	241/78	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.2 (-30.44, -17.97)	-0.638 (-0.802,-0.474)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.8 (4.39)	(-67.4, -50.2)	-60.8 (28.03)	7.41 (1.658)	2.802 (1.9847)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.0 (-34.62, -15.41)	-0.659 (-0.912,-0.406)
	Placebo QW (N=315)	-33.8 (2.30)	(-38.3, -29.3)	-35.4 (37.86)	7.34 (1.841)	4.568 (2.4317)	213/102				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.35 (0.137)	(-4.60, -4.08)	-4.33 (2.537)	7.14 (1.902)	2.808 (2.1197)	228/91	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.158, -1.400)	-0.785 (-0.953,-0.618)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.44 (0.233)	(-4.90, -3.98)	-4.63 (2.340)	7.41 (1.658)	2.781 (1.9829)	79/27	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.88 (-2.400, -1.351)	-0.828 (-1.060,-0.596)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.57 (0.144)	(-2.85, -2.28)	-2.70 (2.622)	7.34 (1.841)	4.641 (2.4132)	208/107				

Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-1.27 (0.082)	(-1.43 , -1.11)	-1.26 (1.490)	7.14 (1.902)	5.876 (2.0179)	319/0	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0260	-0.25 (-0.479, -0.030)	-0.177 (-0.333,-0.021)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-1.30 (0.141)	(-1.58 , -1.02)	-1.35 (1.483)	7.41 (1.658)	6.056 (1.8963)	106/0	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0793	-0.28 (-0.600, 0.033)	-0.197 (-0.417,0.023)
	Placebo QW (N=315)	-1.02 (0.083)	(-1.18 , -0.85)	-1.05 (1.511)	7.34 (1.841)	6.286 (2.0647)	315/0				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-2.00 (0.093)	(-2.18 , -1.81)	-1.98 (1.725)	7.14 (1.902)	5.161 (2.0738)	318/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-0.54 (-0.788, -0.282)	-0.330 (-0.486,-0.174)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-2.07 (0.159)	(-2.38 , -1.76)	-2.11 (1.730)	7.41 (1.658)	5.292 (2.0224)	106/0	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0009	-0.61 (-0.965, -0.251)	-0.375 (-0.595,-0.154)
	Placebo QW (N=315)	-1.46 (0.094)	(-1.64 , -1.28)	-1.49 (1.681)	7.34 (1.841)	5.846 (2.1777)	315/0				
Week 3	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-2.47 (0.104)	(-2.67 , -2.27)	-2.44 (2.003)	7.14 (1.902)	4.703 (2.1048)	316/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-0.63 (-0.915, -0.350)	-0.349 (-0.505,-0.193)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-2.83 (0.178)	(-3.18 , -2.48)	-2.88 (1.871)	7.41 (1.658)	4.522 (2.0425)	106/0	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-0.99 (-1.391, -0.593)	-0.548 (-0.768,-0.327)
	Placebo QW (N=315)	-1.84 (0.105)	(-2.04 , -1.63)	-1.87 (1.912)	7.34 (1.841)	5.466 (2.2271)	310/5				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-2.85 (0.109)	(-3.07 , -2.64)	-2.81 (2.139)	7.14 (1.902)	4.334 (2.1501)	317/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-0.86 (-1.158, -0.563)	-0.452 (-0.608,-0.296)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.29 (0.187)	(-3.65 , -2.92)	-3.34 (1.916)	7.41 (1.658)	4.063 (2.0523)	104/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.30 (-1.718, -0.878)	-0.682 (-0.902,-0.461)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-1.99 (0.110)	(-2.21 , -1.77)	-2.02 (2.035)	7.34 (1.841)	5.316 (2.2558)	309/6				
Week 5	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.26 (0.111)	(-3.48 , -3.04)	-3.20 (2.148)	7.14 (1.902)	3.935 (2.1290)	314/5	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.11 (-1.411, -0.808)	-0.575 (-0.731,-0.419)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.41 (0.190)	(-3.78 , -3.03)	-3.46 (2.129)	7.41 (1.658)	3.949 (2.1735)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.25 (-1.680, -0.828)	-0.650 (-0.871,-0.429)
	Placebo QW (N=315)	-2.15 (0.112)	(-2.37 , -1.93)	-2.18 (2.048)	7.34 (1.841)	5.160 (2.2286)	309/6				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.47 (0.111)	(-3.69 , -3.25)	-3.40 (2.170)	7.14 (1.902)	3.736 (2.0775)	311/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.28 (-1.578, -0.974)	-0.661 (-0.818,-0.505)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.65 (0.190)	(-4.02 , -3.28)	-3.70 (2.161)	7.41 (1.658)	3.708 (2.1558)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.46 (-1.883, -1.029)	-0.755 (-0.976,-0.534)
	Placebo QW (N=315)	-2.20 (0.112)	(-2.42 , -1.98)	-2.22 (2.054)	7.34 (1.841)	5.122 (2.2359)	309/6				
Week 7	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.73 (0.113)	(-3.95 , -3.51)	-3.66 (2.236)	7.14 (1.902)	3.479 (2.0695)	310/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.37 (-1.679, -1.064)	-0.699 (-0.855,-0.542)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.87 (0.193)	(-4.25 , -3.49)	-3.93 (2.153)	7.41 (1.658)	3.477 (2.0570)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.51 (-1.949, -1.080)	-0.772 (-0.993,-0.550)
	Placebo QW (N=315)	-2.36 (0.114)	(-2.58 , -2.13)	-2.39 (2.136)	7.34 (1.841)	4.953 (2.2632)	306/9				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.83 (0.115)	(-4.06 , -3.61)	-3.78 (2.244)	7.14 (1.902)	3.363 (2.0680)	310/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.45 (-1.760, -1.136)	-0.727 (-0.884,-0.570)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.88 (0.197)	(-4.27 , -3.50)	-3.96 (2.176)	7.41 (1.658)	3.450 (2.1031)	101/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.50 (-1.938, -1.056)	-0.751 (-0.973,-0.530)
	Placebo QW (N=315)	-2.39 (0.116)	(-2.61 , -2.16)	-2.43 (2.219)	7.34 (1.841)	4.910 (2.2861)	306/9				
Week 9	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.99 (0.115)	(-4.21 , -3.76)	-3.92 (2.272)	7.14 (1.902)	3.219 (2.0458)	309/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.46 (-1.776, -1.153)	-0.738 (-0.895,-0.581)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.96 (0.196)	(-4.35 , -3.58)	-4.03 (2.230)	7.41 (1.658)	3.376 (2.1252)	100/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.44 (-1.881, -1.001)	-0.726 (-0.948,-0.504)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.52 (0.115)	(-2.75 , -2.29)	-2.56 (2.162)	7.34 (1.841)	4.781 (2.2606)	302/13				
Week 10	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.08 (0.117)	(-4.31 , -3.85)	-3.99 (2.316)	7.14 (1.902)	3.147 (2.0959)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.51 (-1.830, -1.191)	-0.745 (-0.903,-0.588)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.05 (0.201)	(-4.44 , -3.66)	-4.10 (2.152)	7.41 (1.658)	3.309 (2.0465)	100/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.48 (-1.930, -1.028)	-0.730 (-0.952,-0.507)
	Placebo QW (N=315)	-2.57 (0.118)	(-2.80 , -2.34)	-2.59 (2.256)	7.34 (1.841)	4.752 (2.2919)	300/15				
Week 11	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.12 (0.116)	(-4.35 , -3.89)	-4.03 (2.314)	7.14 (1.902)	3.107 (2.0451)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.57 (-1.891, -1.256)	-0.781 (-0.939,-0.624)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.16 (0.200)	(-4.55 , -3.77)	-4.22 (2.196)	7.41 (1.658)	3.191 (2.0922)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.61 (-2.063, -1.165)	-0.801 (-1.024,-0.579)
	Placebo QW (N=315)	-2.55 (0.117)	(-2.78 , -2.32)	-2.57 (2.263)	7.34 (1.841)	4.771 (2.2769)	300/15				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.18 (0.119)	(-4.41 , -3.94)	-4.10 (2.352)	7.14 (1.902)	3.042 (2.0998)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.70 (-2.028, -1.379)	-0.826 (-0.984,-0.669)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.17 (0.204)	(-4.57 , -3.77)	-4.23 (2.196)	7.41 (1.658)	3.177 (2.0777)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.69 (-2.150, -1.232)	-0.820 (-1.043,-0.598)
	Placebo QW (N=315)	-2.48 (0.120)	(-2.71 , -2.24)	-2.50 (2.289)	7.34 (1.841)	4.835 (2.3180)	296/19				
Week 13	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.32 (0.118)	(-4.55 , -4.09)	-4.23 (2.352)	7.14 (1.902)	2.905 (2.0357)	302/17	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.73 (-2.051, -1.410)	-0.852 (-1.010,-0.695)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.24 (0.202)	(-4.63 , -3.84)	-4.31 (2.138)	7.41 (1.658)	3.100 (2.0226)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.65 (-2.100, -1.195)	-0.811 (-1.034,-0.588)
	Placebo QW (N=315)	-2.59 (0.119)	(-2.82 , -2.36)	-2.62 (2.309)	7.34 (1.841)	4.718 (2.2717)	292/23				
Week 14	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.33 (0.119)	(-4.56 , -4.10)	-4.26 (2.350)	7.14 (1.902)	2.878 (2.0108)	301/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.74 (-2.060, -1.414)	-0.851 (-1.009,-0.693)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.24 (0.203)	(-4.64 , -3.85)	-4.34 (2.131)	7.41 (1.658)	3.069 (1.9913)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.65 (-2.109, -1.197)	-0.810 (-1.034,-0.586)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.59 (0.120)	(-2.83 , -2.36)	-2.64 (2.343)	7.34 (1.841)	4.695 (2.3159)	293/22				
Week 15	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.34 (0.119)	(-4.57 , -4.10)	-4.28 (2.379)	7.14 (1.902)	2.863 (2.0314)	301/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.75 (-2.076, -1.425)	-0.851 (-1.010,-0.693)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.25 (0.205)	(-4.65 , -3.85)	-4.35 (2.191)	7.41 (1.658)	3.054 (2.0428)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.66 (-2.125, -1.202)	-0.809 (-1.034,-0.585)
	Placebo QW (N=315)	-2.59 (0.121)	(-2.82 , -2.35)	-2.65 (2.357)	7.34 (1.841)	4.691 (2.2958)	291/24				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.33 (0.120)	(-4.57 , -4.10)	-4.28 (2.399)	7.14 (1.902)	2.857 (2.0277)	303/16	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.116, -1.459)	-0.863 (-1.022,-0.705)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.25 (0.208)	(-4.65 , -3.84)	-4.36 (2.198)	7.41 (1.658)	3.045 (2.0718)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.70 (-2.167, -1.233)	-0.821 (-1.047,-0.595)
	Placebo QW (N=315)	-2.55 (0.122)	(-2.78 , -2.31)	-2.62 (2.394)	7.34 (1.841)	4.718 (2.2922)	293/22				
Week 17	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.37 (0.123)	(-4.61 , -4.13)	-4.32 (2.499)	7.14 (1.902)	2.821 (2.1012)	287/32	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.74 (-2.079, -1.409)	-0.829 (-0.988,-0.669)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.25 (0.211)	(-4.66 , -3.84)	-4.37 (2.323)	7.41 (1.658)	3.033 (2.0294)	95/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.62 (-2.098, -1.147)	-0.771 (-0.997,-0.545)
	Placebo QW (N=315)	-2.63 (0.124)	(-2.87 , -2.38)	-2.71 (2.406)	7.34 (1.841)	4.632 (2.2718)	278/37				
Week 18	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.36 (0.129)	(-4.61 , -4.10)	-4.28 (2.521)	7.14 (1.902)	2.856 (2.0966)	258/61	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.132, -1.433)	-0.815 (-0.974,-0.655)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.18 (0.220)	(-4.61 , -3.75)	-4.28 (2.300)	7.41 (1.658)	3.126 (2.1365)	90/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.61 (-2.105, -1.113)	-0.735 (-0.962,-0.508)
	Placebo QW (N=315)	-2.57 (0.131)	(-2.83 , -2.32)	-2.63 (2.432)	7.34 (1.841)	4.710 (2.3835)	250/65				
Week 19	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.29 (0.130)	(-4.54 , -4.04)	-4.22 (2.560)	7.14 (1.902)	2.921 (2.1196)	266/53	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.76 (-2.119, -1.408)	-0.809 (-0.972,-0.646)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.18 (0.223)	(-4.61 , -3.74)	-4.28 (2.340)	7.41 (1.658)	3.124 (2.0217)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.65 (-2.152, -1.150)	-0.757 (-0.987,-0.527)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.53 (0.132)	(-2.78 , -2.27)	-2.59 (2.397)	7.34 (1.841)	4.752 (2.3405)	250/65				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.36 (0.131)	(-4.62 , -4.11)	-4.29 (2.543)	7.14 (1.902)	2.847 (2.1246)	259/60	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.95 (-2.304, -1.591)	-0.882 (-1.043,-0.720)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.20 (0.227)	(-4.64 , -3.75)	-4.31 (2.338)	7.41 (1.658)	3.100 (2.0948)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.290, -1.272)	-0.806 (-1.037,-0.576)
	Placebo QW (N=315)	-2.42 (0.134)	(-2.68 , -2.15)	-2.48 (2.471)	7.34 (1.841)	4.860 (2.3595)	257/58				
Week 21	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.34 (0.130)	(-4.59 , -4.08)	-4.28 (2.482)	7.14 (1.902)	2.859 (2.1021)	247/72	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.147, -1.433)	-0.814 (-0.976,-0.652)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.38 (0.227)	(-4.83 , -3.94)	-4.51 (2.386)	7.41 (1.658)	2.900 (2.0854)	83/23	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.84 (-2.347, -1.325)	-0.835 (-1.067,-0.602)
	Placebo QW (N=315)	-2.55 (0.134)	(-2.81 , -2.29)	-2.62 (2.488)	7.34 (1.841)	4.714 (2.3618)	244/71				
Week 22	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.39 (0.133)	(-4.65 , -4.13)	-4.33 (2.487)	7.14 (1.902)	2.806 (2.1290)	256/63	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.86 (-2.229, -1.489)	-0.826 (-0.990,-0.661)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.41 (0.228)	(-4.85 , -3.96)	-4.53 (2.340)	7.41 (1.658)	2.878 (2.0964)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.87 (-2.387, -1.356)	-0.832 (-1.061,-0.603)
	Placebo QW (N=315)	-2.53 (0.140)	(-2.81 , -2.26)	-2.61 (2.615)	7.34 (1.841)	4.729 (2.4375)	226/89				
Week 23	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.41 (0.132)	(-4.66 , -4.15)	-4.34 (2.462)	7.14 (1.902)	2.796 (2.0710)	251/68	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.82 (-2.177, -1.454)	-0.821 (-0.985,-0.658)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.38 (0.223)	(-4.81 , -3.94)	-4.50 (2.447)	7.41 (1.658)	2.909 (2.1339)	83/23	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.287, -1.283)	-0.808 (-1.035,-0.580)
	Placebo QW (N=315)	-2.59 (0.134)	(-2.85 , -2.33)	-2.66 (2.522)	7.34 (1.841)	4.675 (2.3960)	244/71				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.42 (0.133)	(-4.68 , -4.16)	-4.35 (2.446)	7.14 (1.902)	2.786 (2.0375)	253/66	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.83 (-2.195, -1.465)	-0.818 (-0.981,-0.655)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.38 (0.229)	(-4.83 , -3.93)	-4.51 (2.438)	7.41 (1.658)	2.900 (2.0452)	90/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.295, -1.279)	-0.799 (-1.026,-0.572)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.59 (0.136)	(-2.86 , -2.32)	-2.67 (2.676)	7.34 (1.841)	4.670 (2.4478)	240/75				
Week 25	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.50 (0.131)	(-4.75 , -4.24)	-4.44 (2.423)	7.14 (1.902)	2.703 (2.0610)	248/71	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.85 (-2.206, -1.491)	-0.840 (-1.003,-0.678)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.37 (0.224)	(-4.81 , -3.93)	-4.50 (2.518)	7.41 (1.658)	2.910 (2.1651)	87/19	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.72 (-2.230, -1.219)	-0.784 (-1.014,-0.554)
	Placebo QW (N=315)	-2.65 (0.132)	(-2.91 , -2.39)	-2.72 (2.525)	7.34 (1.841)	4.615 (2.3789)	230/85				
Week 26	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.41 (0.131)	(-4.66 , -4.15)	-4.35 (2.440)	7.14 (1.902)	2.785 (2.0834)	242/77	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.82 (-2.176, -1.456)	-0.817 (-0.978,-0.655)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.24 (0.226)	(-4.68 , -3.79)	-4.37 (2.512)	7.41 (1.658)	3.037 (2.1371)	87/19	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.64 (-2.152, -1.137)	-0.740 (-0.968,-0.511)
	Placebo QW (N=315)	-2.59 (0.136)	(-2.86 , -2.33)	-2.68 (2.522)	7.34 (1.841)	4.664 (2.3969)	233/82				
Week 27	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.40 (0.131)	(-4.65 , -4.14)	-4.34 (2.447)	7.14 (1.902)	2.799 (2.0718)	249/70	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.73 (-2.088, -1.372)	-0.777 (-0.938,-0.616)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.23 (0.226)	(-4.67 , -3.79)	-4.36 (2.552)	7.41 (1.658)	3.047 (2.2072)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.56 (-2.073, -1.048)	-0.701 (-0.931,-0.471)
	Placebo QW (N=315)	-2.67 (0.134)	(-2.93 , -2.41)	-2.75 (2.578)	7.34 (1.841)	4.589 (2.3806)	236/79				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.39 (0.134)	(-4.66 , -4.13)	-4.36 (2.431)	7.14 (1.902)	2.778 (2.0886)	243/76	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.85 (-2.215, -1.483)	-0.818 (-0.980,-0.656)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.34 (0.232)	(-4.80 , -3.89)	-4.50 (2.593)	7.41 (1.658)	2.907 (2.1621)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.80 (-2.321, -1.277)	-0.796 (-1.027,-0.565)
	Placebo QW (N=315)	-2.54 (0.138)	(-2.81 , -2.27)	-2.65 (2.597)	7.34 (1.841)	4.688 (2.4427)	237/78				
Week 29	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.48 (0.135)	(-4.74 , -4.21)	-4.41 (2.486)	7.14 (1.902)	2.730 (2.1628)	254/65	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.70 (-2.068, -1.328)	-0.750 (-0.913,-0.586)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.35 (0.230)	(-4.80 , -3.90)	-4.47 (2.512)	7.41 (1.658)	2.935 (2.1534)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.57 (-2.098, -1.049)	-0.695 (-0.926,-0.463)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.78 (0.139)	(-3.05 , -2.51)	-2.85 (2.596)	7.34 (1.841)	4.489 (2.3851)	238/77				
Week 30	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.47 (0.132)	(-4.72 , -4.21)	-4.42 (2.459)	7.14 (1.902)	2.722 (2.0766)	250/69	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.141, -1.416)	-0.803 (-0.967,-0.640)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.27 (0.224)	(-4.70 , -3.83)	-4.41 (2.540)	7.41 (1.658)	2.994 (2.1086)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.58 (-2.084, -1.071)	-0.713 (-0.942,-0.484)
	Placebo QW (N=315)	-2.69 (0.133)	(-2.95 , -2.43)	-2.78 (2.553)	7.34 (1.841)	4.555 (2.3530)	235/80				
Week 31	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.39 (0.134)	(-4.66 , -4.13)	-4.35 (2.436)	7.14 (1.902)	2.786 (2.0840)	250/69	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.77 (-2.140, -1.406)	-0.788 (-0.951,-0.625)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.18 (0.232)	(-4.64 , -3.73)	-4.34 (2.735)	7.41 (1.658)	3.068 (2.2261)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.56 (-2.080, -1.043)	-0.694 (-0.925,-0.464)
	Placebo QW (N=315)	-2.62 (0.137)	(-2.89 , -2.35)	-2.73 (2.571)	7.34 (1.841)	4.614 (2.3686)	232/83				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.36 (0.133)	(-4.62 , -4.10)	-4.32 (2.574)	7.14 (1.902)	2.824 (2.1735)	259/60	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.76 (-2.123, -1.400)	-0.783 (-0.944,-0.622)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.50 (0.230)	(-4.95 , -4.05)	-4.65 (2.412)	7.41 (1.658)	2.756 (1.9765)	80/26	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.90 (-2.420, -1.387)	-0.846 (-1.076,-0.617)
	Placebo QW (N=315)	-2.60 (0.136)	(-2.87 , -2.33)	-2.70 (2.532)	7.34 (1.841)	4.642 (2.3699)	238/77				
Week 33	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.41 (0.132)	(-4.67 , -4.15)	-4.37 (2.501)	7.14 (1.902)	2.767 (2.1084)	237/82	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.147, -1.412)	-0.791 (-0.954,-0.628)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.38 (0.229)	(-4.83 , -3.94)	-4.54 (2.415)	7.41 (1.658)	2.872 (1.9843)	91/15	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.75 (-2.268, -1.237)	-0.779 (-1.008,-0.550)
	Placebo QW (N=315)	-2.63 (0.139)	(-2.90 , -2.36)	-2.73 (2.571)	7.34 (1.841)	4.605 (2.4229)	212/103				
Week 34	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.41 (0.138)	(-4.68 , -4.14)	-4.34 (2.506)	7.14 (1.902)	2.797 (2.1395)	252/67	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.71 (-2.083, -1.327)	-0.733 (-0.896,-0.571)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.34 (0.236)	(-4.80 , -3.87)	-4.46 (2.406)	7.41 (1.658)	2.943 (2.0582)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.64 (-2.171, -1.101)	-0.703 (-0.934,-0.473)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.70 (0.143)	(-2.98 , -2.42)	-2.78 (2.714)	7.34 (1.841)	4.561 (2.5395)	237/78				
Week 35	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.40 (0.133)	(-4.66 , -4.14)	-4.35 (2.510)	7.14 (1.902)	2.786 (2.1187)	246/73	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.74 (-2.108, -1.372)	-0.769 (-0.932,-0.607)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.37 (0.234)	(-4.83 , -3.91)	-4.51 (2.343)	7.41 (1.658)	2.896 (2.0150)	82/24	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.71 (-2.234, -1.184)	-0.756 (-0.988,-0.524)
	Placebo QW (N=315)	-2.66 (0.140)	(-2.93 , -2.38)	-2.75 (2.575)	7.34 (1.841)	4.587 (2.4497)	214/101				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.42 (0.133)	(-4.68 , -4.16)	-4.36 (2.513)	7.14 (1.902)	2.775 (2.1297)	238/81	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.69 (-2.056, -1.325)	-0.756 (-0.920,-0.593)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.44 (0.230)	(-4.89 , -3.99)	-4.58 (2.409)	7.41 (1.658)	2.824 (2.0096)	82/24	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.71 (-2.233, -1.193)	-0.767 (-0.999,-0.534)
	Placebo QW (N=315)	-2.73 (0.136)	(-2.99 , -2.46)	-2.82 (2.559)	7.34 (1.841)	4.521 (2.3501)	224/91				
Week 37	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.36 (0.132)	(-4.62 , -4.10)	-4.33 (2.494)	7.14 (1.902)	2.814 (2.1507)	245/74	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.57 (-1.931, -1.208)	-0.702 (-0.864,-0.540)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.42 (0.231)	(-4.87 , -3.96)	-4.56 (2.317)	7.41 (1.658)	2.844 (1.9494)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.62 (-2.142, -1.103)	-0.726 (-0.958,-0.494)
	Placebo QW (N=315)	-2.79 (0.137)	(-3.06 , -2.53)	-2.89 (2.532)	7.34 (1.841)	4.446 (2.3979)	226/89				
Week 38	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.36 (0.130)	(-4.62 , -4.10)	-4.32 (2.502)	7.14 (1.902)	2.822 (2.1239)	236/83	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.62 (-1.977, -1.261)	-0.735 (-0.897,-0.572)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.33 (0.225)	(-4.77 , -3.89)	-4.48 (2.392)	7.41 (1.658)	2.931 (2.0157)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.59 (-2.093, -1.086)	-0.721 (-0.949,-0.492)
	Placebo QW (N=315)	-2.74 (0.136)	(-3.01 , -2.48)	-2.84 (2.465)	7.34 (1.841)	4.502 (2.3403)	229/86				
Week 39	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.33 (0.128)	(-4.59 , -4.08)	-4.31 (2.457)	7.14 (1.902)	2.826 (2.1658)	253/66	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.58 (-1.935, -1.231)	-0.726 (-0.888,-0.565)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.28 (0.221)	(-4.71 , -3.85)	-4.43 (2.250)	7.41 (1.658)	2.973 (1.8999)	84/22	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.53 (-2.026, -1.029)	-0.701 (-0.930,-0.472)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.75 (0.133)	(-3.01 , -2.49)	-2.86 (2.430)	7.34 (1.841)	4.479 (2.3432)	221/94				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.36 (0.132)	(-4.62 , -4.10)	-4.35 (2.472)	7.14 (1.902)	2.793 (2.1039)	239/80	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.80 (-2.166, -1.434)	-0.814 (-0.980,-0.649)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.13 (0.223)	(-4.57 , -3.69)	-4.30 (2.354)	7.41 (1.658)	3.105 (2.0123)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.57 (-2.073, -1.068)	-0.710 (-0.938,-0.483)
	Placebo QW (N=315)	-2.56 (0.136)	(-2.83 , -2.29)	-2.68 (2.486)	7.34 (1.841)	4.657 (2.3920)	211/104				
Week 41	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.40 (0.133)	(-4.66 , -4.14)	-4.38 (2.530)	7.14 (1.902)	2.758 (2.1645)	241/78	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.145, -1.420)	-0.795 (-0.957,-0.634)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.39 (0.229)	(-4.84 , -3.94)	-4.56 (2.319)	7.41 (1.658)	2.850 (1.9418)	79/27	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.77 (-2.289, -1.252)	-0.790 (-1.021,-0.559)
	Placebo QW (N=315)	-2.62 (0.136)	(-2.89 , -2.36)	-2.74 (2.525)	7.34 (1.841)	4.602 (2.4012)	218/97				
Week 42	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.39 (0.132)	(-4.65 , -4.13)	-4.37 (2.520)	7.14 (1.902)	2.768 (2.1787)	248/71	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.80 (-2.161, -1.434)	-0.803 (-0.966,-0.641)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.39 (0.228)	(-4.84 , -3.94)	-4.55 (2.361)	7.41 (1.658)	2.857 (1.9966)	88/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.310, -1.276)	-0.801 (-1.033,-0.570)
	Placebo QW (N=315)	-2.60 (0.137)	(-2.86 , -2.33)	-2.71 (2.478)	7.34 (1.841)	4.631 (2.3949)	209/106				
Week 43	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.46 (0.136)	(-4.73 , -4.19)	-4.44 (2.490)	7.14 (1.902)	2.702 (2.1429)	242/77	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.164, -1.412)	-0.782 (-0.946,-0.617)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.37 (0.234)	(-4.83 , -3.91)	-4.53 (2.408)	7.41 (1.658)	2.875 (2.0372)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.70 (-2.230, -1.165)	-0.742 (-0.975,-0.509)
	Placebo QW (N=315)	-2.67 (0.143)	(-2.95 , -2.39)	-2.79 (2.596)	7.34 (1.841)	4.554 (2.5027)	217/98				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.31 (0.133)	(-4.57 , -4.05)	-4.30 (2.553)	7.14 (1.902)	2.843 (2.2001)	244/75	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.77 (-2.139, -1.399)	-0.785 (-0.949,-0.621)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.34 (0.229)	(-4.79 , -3.89)	-4.52 (2.359)	7.41 (1.658)	2.889 (2.0718)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.80 (-2.315, -1.284)	-0.799 (-1.028,-0.570)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.54 (0.140)	(-2.82 , -2.27)	-2.67 (2.517)	7.34 (1.841)	4.672 (2.3552)	211/104				
Week 45	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.37 (0.133)	(-4.64 , -4.11)	-4.35 (2.526)	7.14 (1.902)	2.786 (2.1685)	232/87	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.75 (-2.120, -1.386)	-0.779 (-0.942,-0.616)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.29 (0.231)	(-4.75 , -3.84)	-4.46 (2.349)	7.41 (1.658)	2.951 (1.9948)	76/30	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.67 (-2.197, -1.147)	-0.743 (-0.976,-0.510)
	Placebo QW (N=315)	-2.62 (0.138)	(-2.89 , -2.35)	-2.74 (2.498)	7.34 (1.841)	4.603 (2.3959)	210/105				
Week 46	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.47 (0.129)	(-4.73 , -4.22)	-4.45 (2.486)	7.14 (1.902)	2.691 (2.1415)	247/72	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.138, -1.421)	-0.811 (-0.975,-0.648)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.42 (0.225)	(-4.86 , -3.98)	-4.58 (2.290)	7.41 (1.658)	2.828 (1.9870)	82/24	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.73 (-2.236, -1.217)	-0.787 (-1.020,-0.555)
	Placebo QW (N=315)	-2.69 (0.136)	(-2.96 , -2.43)	-2.80 (2.442)	7.34 (1.841)	4.535 (2.3227)	213/102				
Week 47	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.35 (0.135)	(-4.61 , -4.08)	-4.35 (2.477)	7.14 (1.902)	2.787 (2.1731)	239/80	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.81 (-2.176, -1.435)	-0.804 (-0.970,-0.639)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.33 (0.229)	(-4.78 , -3.88)	-4.52 (2.420)	7.41 (1.658)	2.887 (2.1067)	86/20	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.305, -1.272)	-0.797 (-1.027,-0.567)
	Placebo QW (N=315)	-2.54 (0.140)	(-2.81 , -2.27)	-2.68 (2.487)	7.34 (1.841)	4.658 (2.3812)	209/106				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.36 (0.134)	(-4.63 , -4.10)	-4.38 (2.468)	7.14 (1.902)	2.759 (2.1388)	235/84	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.80 (-2.175, -1.435)	-0.802 (-0.967,-0.638)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.38 (0.228)	(-4.83 , -3.94)	-4.59 (2.381)	7.41 (1.658)	2.820 (2.0225)	83/23	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.82 (-2.340, -1.307)	-0.811 (-1.040,-0.581)
	Placebo QW (N=315)	-2.56 (0.139)	(-2.83 , -2.29)	-2.71 (2.559)	7.34 (1.841)	4.626 (2.4481)	213/102				
Week 49	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.45 (0.135)	(-4.72 , -4.19)	-4.44 (2.524)	7.14 (1.902)	2.699 (2.1135)	235/84	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.84 (-2.214, -1.469)	-0.812 (-0.977,-0.648)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.45 (0.229)	(-4.90 , -4.00)	-4.63 (2.442)	7.41 (1.658)	2.775 (2.0472)	78/28	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.84 (-2.357, -1.319)	-0.811 (-1.040,-0.582)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.61 (0.140)	(-2.89 , -2.34)	-2.74 (2.563)	7.34 (1.841)	4.598 (2.4627)	213/102				
Week 50	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.53 (0.131)	(-4.79 , -4.27)	-4.50 (2.472)	7.14 (1.902)	2.639 (2.0520)	238/81	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.93 (-2.291, -1.571)	-0.876 (-1.040,-0.713)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.43 (0.225)	(-4.87 , -3.99)	-4.59 (2.330)	7.41 (1.658)	2.818 (1.9833)	90/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.83 (-2.342, -1.320)	-0.831 (-1.063,-0.599)
	Placebo QW (N=315)	-2.60 (0.135)	(-2.86 , -2.33)	-2.71 (2.520)	7.34 (1.841)	4.630 (2.4113)	222/93				
Week 51	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.38 (0.132)	(-4.63 , -4.12)	-4.38 (2.485)	7.14 (1.902)	2.760 (2.0759)	241/78	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.75 (-2.112, -1.384)	-0.789 (-0.953,-0.625)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.41 (0.227)	(-4.86 , -3.97)	-4.61 (2.283)	7.41 (1.658)	2.802 (1.9847)	85/21	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.78 (-2.300, -1.266)	-0.805 (-1.038,-0.571)
	Placebo QW (N=315)	-2.63 (0.136)	(-2.90 , -2.36)	-2.77 (2.531)	7.34 (1.841)	4.568 (2.4317)	213/102				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-57.8 (2.42)	(-62.5 , -53.0)	-57.9 (38.26)	7.14 (1.902)	2.808 (2.1197)	228/91	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-26.2 (-32.88, -19.50)	-0.664 (-0.833,-0.494)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-58.6 (4.68)	(-67.8 , -49.4)	-60.5 (29.86)	7.41 (1.658)	2.781 (1.9829)	79/27	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-27.0 (-36.79, -17.19)	-0.684 (-0.932,-0.435)
	Placebo QW (N=315)	-31.6 (2.54)	(-36.6 , -26.6)	-33.0 (41.03)	7.34 (1.841)	4.641 (2.4132)	208/107				

Veränderung des POEM

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-5.2 (0.30)	(-5.8 , -4.6)	-5.2 (5.49)	20.1 (6.05)	14.86 (6.039)	317/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0001	-1.6 (-2.41, -0.78)	-0.304 (-0.461,-0.148)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-5.8 (0.52)	(-6.8 , -4.8)	-5.9 (6.24)	20.3 (5.68)	14.35 (6.313)	104/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	-2.2 (-3.38, -1.06)	-0.424 (-0.645,-0.203)
	Placebo QW (N=315)	-3.6 (0.30)	(-4.2 , -3.0)	-3.6 (5.65)	20.0 (5.98)	16.40 (6.851)	310/5				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 2	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-7.9 (0.33)	(-8.5 , -7.2)	-7.8 (6.76)	20.1 (6.05)	12.29 (6.350)	312/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.0 (-3.95, -2.14)	-0.524 (-0.680,-0.368)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-8.4 (0.57)	(-9.5 , -7.3)	-8.4 (6.56)	20.3 (5.68)	11.86 (6.322)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.6 (-4.88, -2.30)	-0.617 (-0.839,-0.396)
	Placebo QW (N=315)	-4.8 (0.34)	(-5.5 , -4.2)	-4.7 (6.10)	20.0 (5.98)	15.30 (7.012)	311/4				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-10.3 (0.35)	(-10.9 , -9.6)	-10.2 (6.93)	20.1 (6.05)	9.90 (5.930)	311/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.5 (-5.48, -3.60)	-0.755 (-0.911,-0.598)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-11.3 (0.59)	(-12.4 , -10.1)	-11.3 (6.56)	20.3 (5.68)	8.99 (5.717)	102/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-5.5 (-6.87, -4.21)	-0.922 (-1.144,-0.700)
	Placebo QW (N=315)	-5.7 (0.35)	(-6.4 , -5.0)	-5.6 (6.71)	20.0 (5.98)	14.40 (7.436)	308/7				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-11.5 (0.34)	(-12.2 , -10.9)	-11.5 (7.08)	20.1 (6.05)	8.64 (5.616)	308/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-5.7 (-6.66, -4.80)	-0.971 (-1.128,-0.814)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-12.5 (0.58)	(-13.7 , -11.4)	-12.5 (6.82)	20.3 (5.68)	7.75 (6.137)	102/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.7 (-8.03, -5.41)	-1.138 (-1.360,-0.916)
	Placebo QW (N=315)	-5.8 (0.34)	(-6.5 , -5.1)	-5.7 (6.60)	20.0 (5.98)	14.35 (7.102)	306/9				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-12.5 (0.35)	(-13.2 , -11.8)	-12.5 (7.12)	20.1 (6.05)	7.65 (5.494)	307/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.2 (-7.17, -5.26)	-1.026 (-1.183,-0.869)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-12.8 (0.60)	(-14.0 , -11.6)	-12.8 (6.77)	20.3 (5.68)	7.44 (5.971)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.5 (-7.87, -5.17)	-1.076 (-1.299,-0.853)
	Placebo QW (N=315)	-6.3 (0.35)	(-7.0 , -5.6)	-6.2 (6.99)	20.0 (5.98)	13.84 (7.448)	307/8				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.2 (0.36)	(-13.9 , -12.5)	-13.2 (7.03)	20.1 (6.05)	6.88 (5.254)	304/15	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.4 (-8.33, -6.38)	-1.191 (-1.349,-1.033)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-12.6 (0.62)	(-13.9 , -11.4)	-12.8 (7.08)	20.3 (5.68)	7.49 (6.087)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.8 (-8.21, -5.44)	-1.104 (-1.328,-0.880)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-5.8 (0.36)	(-6.5 , -5.1)	-5.8 (7.28)	20.0 (5.98)	14.21 (7.594)	295/20				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.2 (0.36)	(-13.9 , -12.5)	-13.3 (7.16)	20.1 (6.05)	6.82 (5.433)	302/17	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-7.97, -6.03)	-1.142 (-1.300,-0.983)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-12.9 (0.61)	(-14.1 , -11.7)	-13.1 (7.12)	20.3 (5.68)	7.16 (6.105)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.7 (-8.09, -5.34)	-1.095 (-1.319,-0.872)
	Placebo QW (N=315)	-6.2 (0.36)	(-6.9 , -5.5)	-6.2 (7.19)	20.0 (5.98)	13.79 (7.275)	291/24				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.8 (0.37)	(-14.5 , -13.1)	-13.9 (7.26)	20.1 (6.05)	6.21 (5.398)	296/23	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.5 (-8.48, -6.44)	-1.171 (-1.332,-1.011)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.3 (0.64)	(-14.5 , -12.1)	-13.5 (7.19)	20.3 (5.68)	6.75 (5.815)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-8.40, -5.54)	-1.094 (-1.319,-0.870)
	Placebo QW (N=315)	-6.3 (0.38)	(-7.1 , -5.6)	-6.4 (7.55)	20.0 (5.98)	13.64 (7.747)	287/28				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.8 (0.38)	(-14.6 , -13.1)	-14.0 (7.23)	20.1 (6.05)	6.15 (5.357)	297/22	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-8.02, -5.98)	-1.089 (-1.248,-0.930)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.5 (0.64)	(-14.7 , -12.2)	-13.7 (7.38)	20.3 (5.68)	6.54 (6.015)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.08, -5.20)	-1.034 (-1.258,-0.810)
	Placebo QW (N=315)	-6.8 (0.38)	(-7.6 , -6.1)	-6.9 (7.89)	20.0 (5.98)	13.11 (7.681)	284/31				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.7 (0.37)	(-14.4 , -13.0)	-13.9 (7.12)	20.1 (6.05)	6.24 (5.333)	293/26	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-8.01, -5.99)	-1.102 (-1.261,-0.943)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.3 (0.63)	(-14.5 , -12.1)	-13.6 (7.64)	20.3 (5.68)	6.68 (5.840)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.03, -5.19)	-1.040 (-1.264,-0.817)
	Placebo QW (N=315)	-6.7 (0.38)	(-7.4 , -6.0)	-6.8 (7.79)	20.0 (5.98)	13.22 (7.517)	278/37				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.4 (0.38)	(-14.2 , -12.7)	-13.7 (7.24)	20.1 (6.05)	6.40 (5.434)	290/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.2 (-8.28, -6.21)	-1.122 (-1.282,-0.962)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.5 (0.65)	(-14.8 , -12.2)	-13.9 (7.46)	20.3 (5.68)	6.35 (5.702)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.3 (-8.77, -5.87)	-1.134 (-1.359,-0.909)
	Placebo QW (N=315)	-6.2 (0.39)	(-6.9 , -5.4)	-6.4 (7.97)	20.0 (5.98)	13.62 (7.725)	275/40				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects / Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 36	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.7 (0.37)	(-14.4 , -13.0)	-14.0 (7.13)	20.1 (6.05)	6.12 (5.357)	291/28	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.1 (-8.13, -6.11)	-1.139 (-1.300,-0.977)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.1 (0.63)	(-14.3 , -11.8)	-13.5 (7.52)	20.3 (5.68)	6.81 (5.889)	96/10	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.5 (-7.87, -5.03)	-1.032 (-1.259,-0.805)
	Placebo QW (N=315)	-6.6 (0.39)	(-7.4 , -5.9)	-6.8 (7.65)	20.0 (5.98)	13.20 (7.294)	267/48				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.2 (0.38)	(-14.0 , -12.5)	-13.5 (7.30)	20.1 (6.05)	6.59 (5.569)	289/30	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.7 (-7.73, -5.65)	-1.050 (-1.213,-0.887)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.1 (0.64)	(-14.4 , -11.9)	-13.6 (7.37)	20.3 (5.68)	6.72 (5.916)	96/10	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.02, -5.14)	-1.034 (-1.260,-0.807)
	Placebo QW (N=315)	-6.6 (0.39)	(-7.3 , -5.8)	-6.8 (7.81)	20.0 (5.98)	13.24 (7.313)	263/52				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.1 (0.38)	(-13.8 , -12.3)	-13.3 (7.44)	20.1 (6.05)	6.85 (5.772)	287/32	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-7.64, -5.56)	-1.030 (-1.192,-0.868)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.1 (0.65)	(-14.3 , -11.8)	-13.4 (6.97)	20.3 (5.68)	6.90 (5.800)	95/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.03, -5.13)	-1.026 (-1.252,-0.800)
	Placebo QW (N=315)	-6.5 (0.39)	(-7.3 , -5.7)	-6.6 (7.50)	20.0 (5.98)	13.42 (7.396)	261/54				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.1 (0.39)	(-13.8 , -12.3)	-13.3 (7.58)	20.1 (6.05)	6.77 (5.717)	288/31	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-7.70, -5.58)	-1.013 (-1.175,-0.852)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.6 (0.66)	(-14.8 , -12.3)	-14.0 (7.02)	20.3 (5.68)	6.30 (5.650)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.1 (-8.61, -5.65)	-1.089 (-1.315,-0.863)
	Placebo QW (N=315)	-6.4 (0.40)	(-7.2 , -5.6)	-6.6 (7.86)	20.0 (5.98)	13.38 (7.630)	260/55				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-13.2 (0.38)	(-13.9 , -12.4)	-13.4 (7.58)	20.1 (6.05)	6.72 (5.974)	291/28	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.5 (-7.52, -5.40)	-0.988 (-1.151,-0.826)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-13.8 (0.66)	(-15.1 , -12.5)	-14.1 (6.86)	20.3 (5.68)	6.17 (5.372)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-8.51, -5.57)	-1.077 (-1.302,-0.852)
	Placebo QW (N=315)	-6.7 (0.40)	(-7.5 , -5.9)	-6.9 (7.69)	20.0 (5.98)	13.15 (7.534)	263/52				

Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-1.8 (0.13)	(-2.1 , -1.6)	-1.8 (2.67)	4.8 (3.25)	3.05 (2.992)	313/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0740	-0.3 (-0.69, 0.03)	-0.143 (-0.300,0.014)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-2.5 (0.23)	(-3.0 , -2.1)	-2.8 (2.93)	5.6 (3.15)	2.82 (2.735)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.0 (-1.54, -0.52)	-0.446 (-0.669,-0.224)
	Placebo QW (N=315)	-1.5 (0.13)	(-1.7 , -1.2)	-1.5 (2.52)	4.9 (3.26)	3.44 (3.023)	306/9				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-2.6 (0.14)	(-2.9 , -2.4)	-2.6 (2.90)	4.8 (3.25)	2.24 (2.585)	307/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-0.8 (-1.19, -0.45)	-0.351 (-0.508,-0.194)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-2.9 (0.23)	(-3.3 , -2.4)	-3.3 (3.01)	5.6 (3.15)	2.34 (2.456)	102/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.1 (-1.61, -0.57)	-0.465 (-0.688,-0.243)
	Placebo QW (N=315)	-1.8 (0.14)	(-2.1 , -1.5)	-1.8 (2.89)	4.9 (3.26)	3.11 (3.036)	308/7				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.4 (0.13)	(-3.6 , -3.1)	-3.3 (2.99)	4.8 (3.25)	1.54 (2.148)	308/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.0 (-1.34, -0.65)	-0.460 (-0.618,-0.303)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.7 (0.22)	(-4.2 , -3.3)	-4.1 (3.18)	5.6 (3.15)	1.45 (2.024)	100/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-1.85, -0.88)	-0.631 (-0.855,-0.407)
	Placebo QW (N=315)	-2.4 (0.13)	(-2.6 , -2.1)	-2.3 (2.99)	4.9 (3.26)	2.57 (2.757)	305/10				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.9 (0.12)	(-4.1 , -3.6)	-3.7 (3.11)	4.8 (3.25)	1.09 (1.729)	308/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-1.72, -1.08)	-0.685 (-0.843,-0.528)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.1 (0.20)	(-4.5 , -3.7)	-4.5 (3.16)	5.6 (3.15)	1.08 (1.579)	102/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.6 (-2.07, -1.16)	-0.792 (-1.015,-0.569)
	Placebo QW (N=315)	-2.5 (0.12)	(-2.7 , -2.2)	-2.4 (3.15)	4.9 (3.26)	2.52 (2.717)	303/12				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-3.8 (0.12)	(-4.1 , -3.6)	-3.7 (3.08)	4.8 (3.25)	1.09 (1.842)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.54, -0.88)	-0.579 (-0.737,-0.421)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.2 (0.21)	(-4.6 , -3.8)	-4.6 (3.21)	5.6 (3.15)	0.96 (1.617)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-2.02, -1.08)	-0.740 (-0.964,-0.515)
	Placebo QW (N=315)	-2.6 (0.12)	(-2.9 , -2.4)	-2.6 (3.21)	4.9 (3.26)	2.33 (2.716)	303/12				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 12	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.1 (0.12)	(-4.4 , -3.9)	-4.0 (3.26)	4.8 (3.25)	0.82 (1.566)	304/15	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-1.87, -1.21)	-0.750 (-0.909,-0.591)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.1 (0.21)	(-4.5 , -3.7)	-4.6 (3.26)	5.6 (3.15)	1.02 (1.769)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-1.97, -1.05)	-0.735 (-0.961,-0.510)
	Placebo QW (N=315)	-2.6 (0.12)	(-2.8 , -2.4)	-2.5 (3.19)	4.9 (3.26)	2.38 (2.673)	291/24				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.0 (0.12)	(-4.3 , -3.8)	-3.9 (3.17)	4.8 (3.25)	0.86 (1.515)	301/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-1.84, -1.18)	-0.727 (-0.887,-0.568)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.8 (0.21)	(-4.2 , -3.4)	-4.4 (3.23)	5.6 (3.15)	1.23 (1.923)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.3 (-1.78, -0.84)	-0.629 (-0.856,-0.403)
	Placebo QW (N=315)	-2.5 (0.12)	(-2.7 , -2.3)	-2.5 (3.26)	4.9 (3.26)	2.39 (2.739)	290/25				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.1 (0.11)	(-4.3 , -3.9)	-4.0 (3.22)	4.8 (3.25)	0.82 (1.474)	296/23	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.3 (-1.66, -1.04)	-0.689 (-0.848,-0.530)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.9 (0.20)	(-4.3 , -3.6)	-4.5 (3.24)	5.6 (3.15)	1.13 (1.795)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.63, -0.74)	-0.606 (-0.834,-0.378)
	Placebo QW (N=315)	-2.8 (0.12)	(-3.0 , -2.5)	-2.7 (3.17)	4.9 (3.26)	2.18 (2.512)	285/30				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.2 (0.12)	(-4.4 , -4.0)	-4.1 (3.29)	4.8 (3.25)	0.70 (1.296)	295/24	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-1.73, -1.09)	-0.704 (-0.863,-0.544)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-3.8 (0.20)	(-4.2 , -3.4)	-4.4 (3.63)	5.6 (3.15)	1.23 (2.119)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.0 (-1.46, -0.55)	-0.501 (-0.728,-0.275)
	Placebo QW (N=315)	-2.8 (0.12)	(-3.0 , -2.6)	-2.8 (3.27)	4.9 (3.26)	2.13 (2.539)	282/33	Placebo QW (N=315)	-2.8 (0.12)	(-3.0 , -2.6)	-2.8 (3.27)
Week 28	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.2 (0.12)	(-4.4 , -3.9)	-4.1 (3.31)	4.8 (3.25)	0.76 (1.481)	292/27	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-1.70, -1.06)	-0.700 (-0.862,-0.537)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.2 (0.20)	(-4.6 , -3.8)	-4.8 (3.28)	5.6 (3.15)	0.85 (1.578)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-1.87, -0.98)	-0.725 (-0.953,-0.496)
	Placebo QW (N=315)	-2.8 (0.12)	(-3.0 , -2.6)	-2.8 (3.22)	4.9 (3.26)	2.15 (2.495)	276/39				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 32	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.1 (0.11)	(-4.4 , -3.9)	-4.1 (3.22)	4.8 (3.25)	0.72 (1.384)	289/30	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.3 (-1.62, -1.01)	-0.701 (-0.863,-0.539)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.1 (0.19)	(-4.4 , -3.7)	-4.7 (3.25)	5.6 (3.15)	0.94 (1.578)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.66, -0.81)	-0.659 (-0.887,-0.431)
	Placebo QW (N=315)	-2.8 (0.11)	(-3.0 , -2.6)	-2.9 (3.12)	4.9 (3.26)	2.05 (2.438)	274/41				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.2 (0.11)	(-4.4 , -3.9)	-4.1 (3.19)	4.8 (3.25)	0.72 (1.349)	290/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.3 (-1.59, -0.98)	-0.674 (-0.834,-0.513)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.0 (0.19)	(-4.3 , -3.6)	-4.5 (3.36)	5.6 (3.15)	1.08 (1.904)	96/10	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.1 (-1.51, -0.64)	-0.562 (-0.788,-0.336)
	Placebo QW (N=315)	-2.9 (0.11)	(-3.1 , -2.7)	-2.9 (3.11)	4.9 (3.26)	2.02 (2.440)	265/50				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.1 (0.11)	(-4.3 , -3.9)	-4.0 (3.20)	4.8 (3.25)	0.80 (1.455)	288/31	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.50, -0.90)	-0.644 (-0.805,-0.483)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.1 (0.19)	(-4.4 , -3.7)	-4.6 (3.20)	5.6 (3.15)	0.98 (1.638)	96/10	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.61, -0.75)	-0.632 (-0.861,-0.403)
	Placebo QW (N=315)	-2.9 (0.11)	(-3.1 , -2.7)	-2.9 (3.02)	4.9 (3.26)	2.02 (2.401)	263/52				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.1 (0.11)	(-4.3 , -3.9)	-4.0 (3.25)	4.8 (3.25)	0.81 (1.471)	285/34	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.56, -0.93)	-0.645 (-0.808,-0.483)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.1 (0.19)	(-4.5 , -3.7)	-4.6 (3.30)	5.6 (3.15)	0.96 (1.634)	95/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.67, -0.78)	-0.636 (-0.864,-0.407)
	Placebo QW (N=315)	-2.9 (0.12)	(-3.1 , -2.6)	-2.8 (3.23)	4.9 (3.26)	2.07 (2.414)	259/56				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.2 (0.11)	(-4.4 , -4.0)	-4.1 (3.26)	4.8 (3.25)	0.72 (1.475)	286/33	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.3 (-1.66, -1.03)	-0.699 (-0.863,-0.535)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.1 (0.19)	(-4.5 , -3.7)	-4.6 (3.30)	5.6 (3.15)	0.97 (1.690)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.68, -0.81)	-0.647 (-0.874,-0.420)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Placebo QW (N=315)	-2.8 (0.12)	(-3.1 , -2.6)	-2.8 (3.04)	4.9 (3.26)	2.08 (2.445)	258/57				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.1 (0.11)	(-4.3 , -3.9)	-4.0 (3.25)	4.8 (3.25)	0.77 (1.469)	289/30	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.51, -0.90)	-0.636 (-0.798,-0.474)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-4.0 (0.19)	(-4.4 , -3.7)	-4.6 (3.26)	5.6 (3.15)	1.00 (1.699)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.1 (-1.56, -0.69)	-0.591 (-0.820,-0.362)
	Placebo QW (N=315)	-2.9 (0.12)	(-3.1 , -2.7)	-2.9 (3.08)	4.9 (3.26)	1.99 (2.390)	263/52				

Veränderung des EQ-5D VAS

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	10.0 (0.84)	(8.3 , 11.6)	10.1 (17.45)	56.0 (22.73)	66.12 (19.160)	315/4	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0459	2.3 (0.04, 4.63)	0.159 (0.003,0.316)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	10.2 (1.45)	(7.3 , 13.0)	9.5 (15.88)	57.8 (22.52)	67.32 (18.020)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.1258	2.5 (-0.71, 5.80)	0.174 (-0.049,0.396)
	Placebo QW (N=315)	7.6 (0.85)	(6.0 , 9.3)	7.6 (18.54)	56.5 (23.67)	64.07 (20.889)	310/5				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	13.2 (0.88)	(11.4 , 14.9)	13.1 (19.90)	56.0 (22.73)	69.11 (17.692)	312/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0004	4.3 (1.92, 6.69)	0.282 (0.126,0.439)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	15.3 (1.51)	(12.4 , 18.3)	14.3 (16.88)	57.8 (22.52)	72.09 (17.558)	102/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	6.4 (3.06, 9.83)	0.423 (0.201,0.644)
	Placebo QW (N=315)	8.9 (0.89)	(7.1 , 10.6)	8.5 (18.86)	56.5 (23.67)	65.04 (21.961)	311/4				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	15.6 (0.92)	(13.8 , 17.3)	15.8 (19.62)	56.0 (22.73)	71.80 (18.529)	310/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	6.4 (3.91, 8.88)	0.403 (0.246,0.559)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	17.3 (1.58)	(14.3 , 20.4)	16.6 (18.72)	57.8 (22.52)	74.45 (17.082)	101/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	8.2 (4.66, 11.73)	0.516 (0.293,0.739)
	Placebo QW (N=315)	9.2 (0.92)	(7.3 , 11.0)	9.1 (19.31)	56.5 (23.67)	65.64 (22.096)	308/7				
Week 6	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	18.2 (0.93)	(16.4 , 20.0)	18.5 (21.79)	56.0 (22.73)	74.47 (16.729)	308/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	7.9 (5.40, 10.44)	0.493 (0.336,0.651)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	18.8 (1.59)	(15.7 , 22.0)	18.0 (19.30)	57.8 (22.52)	75.81 (16.741)	101/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	8.6 (5.01, 12.15)	0.535 (0.312,0.757)
	Placebo QW (N=315)	10.3 (0.94)	(8.4 , 12.1)	10.2 (20.50)	56.5 (23.67)	66.74 (20.983)	306/9				
Week 8	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	19.7 (0.91)	(17.9 , 21.5)	20.1 (21.54)	56.0 (22.73)	76.07 (16.909)	306/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	7.6 (5.08, 10.03)	0.481 (0.324,0.639)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	19.2 (1.58)	(16.1 , 22.3)	18.4 (20.22)	57.8 (22.52)	76.19 (17.064)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	7.0 (3.50, 10.55)	0.448 (0.223,0.672)
	Placebo QW (N=315)	12.2 (0.92)	(10.4 , 14.0)	12.2 (19.43)	56.5 (23.67)	68.69 (20.580)	307/8				
Week 12	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	20.7 (0.95)	(18.9 , 22.6)	21.1 (22.61)	56.0 (22.73)	77.11 (16.540)	303/16	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	9.3 (6.76, 11.93)	0.571 (0.413,0.729)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	18.9 (1.64)	(15.7 , 22.2)	18.2 (20.60)	57.8 (22.52)	75.99 (18.059)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	7.6 (3.88, 11.27)	0.463 (0.237,0.688)
	Placebo QW (N=315)	11.4 (0.96)	(9.5 , 13.3)	11.4 (20.16)	56.5 (23.67)	67.95 (20.554)	295/20				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	21.7 (0.97)	(19.8 , 23.6)	22.3 (23.38)	56.0 (22.73)	78.29 (15.878)	301/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	10.6 (7.92, 13.19)	0.638 (0.479,0.797)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	20.0 (1.65)	(16.8 , 23.2)	19.3 (22.15)	57.8 (22.52)	77.07 (17.408)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	8.8 (5.11, 12.53)	0.533 (0.309,0.757)
	Placebo QW (N=315)	11.2 (0.97)	(9.3 , 13.1)	11.4 (21.67)	56.5 (23.67)	67.88 (20.067)	291/24				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.7 (0.92)	(20.9 , 24.5)	23.4 (22.66)	56.0 (22.73)	79.38 (14.840)	296/23	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	10.0 (7.49, 12.55)	0.636 (0.475,0.796)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	19.5 (1.57)	(16.4 , 22.6)	18.9 (21.53)	57.8 (22.52)	76.76 (17.362)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	6.8 (3.25, 10.33)	0.430 (0.206,0.655)
	Placebo QW (N=315)	12.7 (0.94)	(10.9 , 14.5)	13.0 (20.76)	56.5 (23.67)	69.54 (19.587)	287/28				
Week 24	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	23.3 (0.98)	(21.4 , 25.2)	24.0 (23.06)	56.0 (22.73)	80.02 (15.179)	296/23	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	10.0 (7.31, 12.60)	0.599 (0.440,0.758)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	20.0 (1.67)	(16.8 , 23.3)	19.4 (22.41)	57.8 (22.52)	77.23 (18.345)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0005	6.7 (2.93, 10.45)	0.402 (0.176,0.628)
	Placebo QW (N=315)	13.3 (0.99)	(11.4 , 15.3)	13.7 (23.37)	56.5 (23.67)	70.18 (19.545)	282/33				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.7 (0.99)	(20.8 , 24.7)	23.5 (23.45)	56.0 (22.73)	79.51 (15.758)	290/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	9.6 (6.95, 12.31)	0.576 (0.416,0.736)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	21.4 (1.69)	(18.1 , 24.7)	20.9 (22.06)	57.8 (22.52)	78.74 (16.684)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	8.3 (4.52, 12.11)	0.497 (0.270,0.724)
	Placebo QW (N=315)	13.1 (0.99)	(11.1 , 15.0)	13.5 (22.22)	56.5 (23.67)	70.03 (20.061)	278/37				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.8 (0.95)	(20.9 , 24.6)	23.7 (23.65)	56.0 (22.73)	79.75 (15.982)	289/30	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	8.7 (6.14, 11.34)	0.539 (0.379,0.699)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	18.5 (1.64)	(15.3 , 21.7)	18.3 (21.77)	57.8 (22.52)	76.10 (17.816)	95/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0169	4.5 (0.81, 8.19)	0.277 (0.050,0.505)
	Placebo QW (N=315)	14.0 (0.96)	(12.1 , 15.9)	14.7 (21.09)	56.5 (23.67)	71.18 (18.645)	275/40				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.9 (0.97)	(21.0 , 24.8)	23.9 (22.89)	56.0 (22.73)	79.95 (15.912)	290/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	9.2 (6.53, 11.81)	0.559 (0.398,0.720)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	20.9 (1.67)	(17.7 , 24.2)	20.7 (21.54)	57.8 (22.52)	78.55 (16.661)	94/12	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0001	7.2 (3.49, 10.94)	0.440 (0.212,0.667)
	Placebo QW (N=315)	13.7 (0.99)	(11.8 , 15.7)	14.4 (22.63)	56.5 (23.67)	70.94 (19.129)	267/48				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.0 (1.00)	(20.0 , 23.9)	23.0 (24.31)	56.0 (22.73)	78.97 (17.238)	288/31	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	8.6 (5.89, 11.37)	0.510 (0.348,0.671)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	19.9 (1.71)	(16.5 , 23.2)	19.6 (23.40)	57.8 (22.52)	77.40 (17.432)	95/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0009	6.5 (2.65, 10.34)	0.384 (0.157,0.611)
	Placebo QW (N=315)	13.4 (1.02)	(11.4 , 15.3)	14.0 (21.46)	56.5 (23.67)	70.50 (18.619)	264/51				
Week 44	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.9 (0.94)	(21.0 , 24.7)	23.8 (23.05)	56.0 (22.73)	79.86 (15.734)	285/34	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	8.9 (6.32, 11.54)	0.566 (0.400,0.731)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	21.3 (1.60)	(18.1 , 24.4)	21.0 (21.37)	57.8 (22.52)	78.85 (15.392)	94/12	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	7.3 (3.68, 10.94)	0.463 (0.234,0.693)
	Placebo QW (N=315)	13.9 (0.96)	(12.1 , 15.8)	14.6 (21.07)	56.5 (23.67)	71.10 (18.715)	260/55				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.6 (0.99)	(20.6 , 24.5)	23.6 (23.72)	56.0 (22.73)	79.65 (16.345)	287/32	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	8.7 (5.97, 11.40)	0.520 (0.358,0.683)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	20.3 (1.69)	(16.9 , 23.6)	20.1 (22.40)	57.8 (22.52)	77.87 (16.592)	96/10	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0010	6.4 (2.58, 10.15)	0.381 (0.154,0.608)
	Placebo QW (N=315)	13.9 (1.02)	(11.9 , 15.9)	14.6 (22.27)	56.5 (23.67)	71.12 (19.179)	260/55				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	22.8 (0.96)	(20.9 , 24.7)	23.7 (23.89)	56.0 (22.73)	79.74 (16.606)	290/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	7.6 (4.99, 10.23)	0.468 (0.307,0.629)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	21.4 (1.65)	(18.1 , 24.6)	21.0 (21.42)	57.8 (22.52)	78.83 (15.867)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0011	6.2 (2.46, 9.85)	0.379 (0.151,0.606)
	Placebo QW (N=315)	15.2 (0.97)	(13.3 , 17.1)	15.8 (21.96)	56.5 (23.67)	72.28 (18.188)	263/52				

Veränderung des DLQI

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 1	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-4.9 (0.27)	(-5.4 , -4.4)	-4.9 (5.12)	14.4 (7.17)	9.50 (6.633)	315/4	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0133	-0.9 (-1.66, -0.19)	-0.198 (-0.354,-0.041)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-5.9 (0.46)	(-6.8 , -5.0)	-5.9 (5.75)	14.5 (7.31)	8.57 (5.737)	104/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0004	-1.9 (-2.93, -0.85)	-0.403 (-0.625,-0.181)
	Placebo QW (N=315)	-4.0 (0.27)	(-4.5 , -3.5)	-4.1 (5.32)	14.7 (7.37)	10.59 (6.979)	311/4				
Week 2	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-7.1 (0.27)	(-7.6 , -6.5)	-7.0 (5.61)	14.4 (7.17)	7.46 (5.776)	312/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.7 (-2.42, -0.95)	-0.359 (-0.515,-0.203)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-8.1 (0.46)	(-9.0 , -7.2)	-8.0 (6.31)	14.5 (7.31)	6.43 (4.966)	103/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-2.7 (-3.78, -1.70)	-0.584 (-0.805,-0.363)
	Placebo QW (N=315)	-5.4 (0.27)	(-5.9 , -4.8)	-5.4 (5.89)	14.7 (7.37)	9.28 (6.647)	311/4				
Week 4	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-8.9 (0.28)	(-9.4 , -8.3)	-8.8 (6.29)	14.4 (7.17)	5.65 (5.217)	311/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.0 (-3.80, -2.29)	-0.629 (-0.785,-0.473)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-9.3 (0.48)	(-10.3 , -8.4)	-9.3 (6.65)	14.5 (7.31)	5.22 (4.441)	102/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.5 (-4.58, -2.43)	-0.725 (-0.947,-0.502)
	Placebo QW (N=315)	-5.8 (0.28)	(-6.4 , -5.3)	-5.9 (6.23)	14.7 (7.37)	8.81 (6.676)	308/7				
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-10.9 (0.28)	(-11.5 , -10.3)	-10.9 (6.91)	14.4 (7.17)	3.58 (4.377)	302/17	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.2 (-5.00, -3.46)	-0.868 (-1.026,-0.709)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.2 (0.49)	(-11.2 , -9.2)	-10.2 (7.41)	14.5 (7.31)	4.30 (5.000)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.5 (-4.62, -2.43)	-0.723 (-0.947,-0.498)
	Placebo QW (N=315)	-6.7 (0.29)	(-7.2 , -6.1)	-6.8 (6.56)	14.7 (7.37)	7.89 (6.294)	291/24				
Week 20	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-10.9 (0.28)	(-11.5 , -10.4)	-11.0 (6.93)	14.4 (7.17)	3.49 (4.419)	297/22	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.2 (-4.98, -3.44)	-0.870 (-1.029,-0.711)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.7 (0.49)	(-11.6 , -9.7)	-10.7 (6.70)	14.5 (7.31)	3.73 (4.068)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-4.0 (-5.06, -2.88)	-0.820 (-1.045,-0.595)
	Placebo QW (N=315)	-6.7 (0.29)	(-7.3 , -6.2)	-6.9 (7.06)	14.7 (7.37)	7.77 (6.218)	288/27				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 24	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-11.2 (0.27)	(-11.7 , -10.7)	-11.1 (6.98)	14.4 (7.17)	3.30 (3.896)	297/22	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.8 (-4.55, -3.07)	-0.823 (-0.983,-0.664)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.8 (0.46)	(-11.7 , -9.9)	-10.8 (6.87)	14.5 (7.31)	3.72 (3.741)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.4 (-4.46, -2.35)	-0.735 (-0.963,-0.508)
	Placebo QW (N=315)	-7.4 (0.28)	(-7.9 , -6.8)	-7.5 (7.04)	14.7 (7.37)	7.18 (6.032)	285/30				
Week 28	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-11.2 (0.26)	(-11.7 , -10.7)	-11.2 (6.79)	14.4 (7.17)	3.22 (3.872)	293/26	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.8 (-4.51, -3.08)	-0.851 (-1.011,-0.690)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.6 (0.45)	(-11.5 , -9.7)	-10.6 (6.79)	14.5 (7.31)	3.83 (3.937)	98/8	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.2 (-4.21, -2.19)	-0.717 (-0.944,-0.490)
	Placebo QW (N=315)	-7.4 (0.27)	(-7.9 , -6.9)	-7.6 (6.76)	14.7 (7.37)	7.09 (5.818)	279/36				
Week 32	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-11.1 (0.27)	(-11.7 , -10.6)	-11.2 (6.81)	14.4 (7.17)	3.25 (3.909)	291/28	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.1 (-4.85, -3.36)	-0.888 (-1.050,-0.727)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.5 (0.46)	(-11.4 , -9.6)	-10.6 (6.81)	14.5 (7.31)	3.88 (4.421)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.5 (-4.53, -2.44)	-0.754 (-0.980,-0.528)
	Placebo QW (N=315)	-7.0 (0.28)	(-7.6 , -6.5)	-7.3 (6.87)	14.7 (7.37)	7.42 (6.007)	276/39				
Week 36	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-11.1 (0.28)	(-11.6 , -10.5)	-11.2 (6.96)	14.4 (7.17)	3.27 (4.325)	290/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.5 (-4.31, -2.77)	-0.743 (-0.904,-0.582)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.4 (0.48)	(-11.3 , -9.5)	-10.5 (7.06)	14.5 (7.31)	3.96 (4.424)	96/10	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-2.9 (-3.93, -1.77)	-0.599 (-0.826,-0.372)
	Placebo QW (N=315)	-7.6 (0.29)	(-8.1 , -7.0)	-7.8 (6.91)	14.7 (7.37)	6.87 (5.876)	268/47				
Week 40	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-10.7 (0.28)	(-11.2 , -10.1)	-10.8 (7.06)	14.4 (7.17)	3.67 (4.640)	289/30	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.3 (-4.10, -2.56)	-0.702 (-0.864,-0.539)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.5 (0.48)	(-11.5 , -9.6)	-10.6 (6.82)	14.5 (7.31)	3.82 (4.195)	96/10	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.2 (-4.25, -2.12)	-0.671 (-0.896,-0.446)
	Placebo QW (N=315)	-7.4 (0.29)	(-7.9 , -6.8)	-7.6 (6.71)	14.7 (7.37)	7.07 (5.735)	265/50				

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI
Week 44	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-10.9 (0.27)	(-11.4 , -10.4)	-11.0 (7.01)	14.4 (7.17)	3.48 (4.293)	287/32	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.4 (-4.15, -2.66)	-0.743 (-0.906,-0.581)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.8 (0.46)	(-11.7 , -9.9)	-10.9 (6.66)	14.5 (7.31)	3.58 (3.834)	95/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.3 (-4.35, -2.26)	-0.720 (-0.948,-0.492)
	Placebo QW (N=315)	-7.5 (0.28)	(-8.1 , -7.0)	-7.7 (6.74)	14.7 (7.37)	6.95 (5.711)	261/54				
Week 48	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-11.0 (0.27)	(-11.5 , -10.5)	-11.1 (6.87)	14.4 (7.17)	3.37 (3.951)	286/33	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.6 (-4.38, -2.90)	-0.796 (-0.958,-0.635)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-10.9 (0.46)	(-11.8 , -10.0)	-11.0 (7.00)	14.5 (7.31)	3.45 (4.047)	97/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.6 (-4.60, -2.52)	-0.779 (-1.006,-0.551)
	Placebo QW (N=315)	-7.3 (0.28)	(-7.9 , -6.8)	-7.6 (6.85)	14.7 (7.37)	7.07 (5.872)	261/54				
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=319)	-11.0 (0.26)	(-11.5 , -10.5)	-11.1 (7.13)	14.4 (7.17)	3.37 (4.206)	291/28	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.6 (-4.29, -2.83)	-0.787 (-0.948,-0.625)
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=106)	-11.0 (0.46)	(-11.9 , -10.2)	-11.1 (6.82)	14.5 (7.31)	3.35 (3.744)	99/7	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.6 (-4.61, -2.55)	-0.792 (-1.020,-0.564)
	Placebo QW (N=315)	-7.5 (0.28)	(-8.0 , -6.9)	-7.7 (6.59)	14.7 (7.37)	6.99 (5.632)	264/51	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo			

Note: 12345 and 54321 with imputation size 40. No imputation will be made for patients with baseline missing.

[1] The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (Dupilumab group vs. Placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement ascovariate and the treatment, randomization strata (region and baseline IGA) as fixed factors.

G.4: Rücklaufquoten von patientenberichteten Endpunkten

AD-1652

Rücklaufquoten der Worst Itch Scale

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	59	120
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	120/120 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	120/120 (100.0%)
Week 1	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	59	118
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	59	118
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
Week 3	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	118
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	118/118 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	118
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	118/118 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
Week 5	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	118

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	118/118 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
Week 6	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	118
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	118/118 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
Week 7	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	118
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	118/118 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	118/120 (98.3%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	117
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	117/118 (99.2%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	117/120 (97.5%)
Week 9	Number of patients still remaining in the study, M	58	118
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/118 (99.2%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
Week 10	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/117 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
Week 11	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/117 (100.0%)

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	57	116
	n/M (%)	57/58 (98.3%)	116/117 (99.1%)
	n/N (%)	57/59 (96.6%)	116/120 (96.7%)
Week 13	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	56	115
	n/M (%)	56/58 (96.6%)	115/117 (98.3%)
	n/N (%)	56/59 (94.9%)	115/120 (95.8%)
Week 14	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	56	115
	n/M (%)	56/58 (96.6%)	115/117 (98.3%)
	n/N (%)	56/59 (94.9%)	115/120 (95.8%)
Week 15	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	57	115
	n/M (%)	57/58 (98.3%)	115/117 (98.3%)
	n/N (%)	57/59 (96.6%)	115/120 (95.8%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	58	116
	Number of completed questionnaires, n	57	113
	n/M (%)	57/58 (98.3%)	113/116 (97.4%)
	n/N (%)	57/59 (96.6%)	113/120 (94.2%)

Rücklaufquoten des POEM

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	59	120
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	120/120 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	120/120 (100.0%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	58	116
	n/M (%)	58/59 (98.3%)	116/120 (96.7%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	116/120 (96.7%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	117
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	117/118 (99.2%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	117/120 (97.5%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	116
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	116/118 (98.3%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	116/120 (96.7%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	115
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	115/117 (98.3%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	115/120 (95.8%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	116
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	116/117 (99.1%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	116/120 (96.7%)

Rücklaufquoten des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	58	119
	n/M (%)	58/59 (98.3%)	119/120 (99.2%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	119/120 (99.2%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	57	117
	n/M (%)	57/59 (96.6%)	117/120 (97.5%)
	n/N (%)	57/59 (96.6%)	117/120 (97.5%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	58	118
	n/M (%)	58/59 (98.3%)	118/118 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	118/120 (98.3%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	115
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	115/118 (97.5%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	115/120 (95.8%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/117 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/117 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)

Rücklaufquoten des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	58	119
	n/M (%)	58/59 (98.3%)	119/120 (99.2%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	119/120 (99.2%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	57	117
	n/M (%)	57/59 (96.6%)	117/120 (97.5%)
	n/N (%)	57/59 (96.6%)	117/120 (97.5%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	58	118
	n/M (%)	58/59 (98.3%)	118/118 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	118/120 (98.3%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	117
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	117/118 (99.2%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	117/120 (97.5%)

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/117 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/117 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)

Rücklaufquoten des CDLQI

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	59	120
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	120/120 (100.0%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	120/120 (100.0%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	59	120
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	116
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	116/118 (98.3%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	116/120 (96.7%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	59	118
	Number of completed questionnaires, n	59	116

Visit		Placebo (N=59)	Dupilumab 300 mg Q4W (N=120)
	n/M (%)	59/59 (100.0%)	116/118 (98.3%)
	n/N (%)	59/59 (100.0%)	116/120 (96.7%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	58	117
	n/M (%)	58/58 (100.0%)	117/117 (100.0%)
	n/N (%)	58/59 (98.3%)	117/120 (97.5%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	58	117
	Number of completed questionnaires, n	57	116
	n/M (%)	57/58 (98.3%)	116/117 (99.1%)
	n/N (%)	57/59 (96.6%)	116/120 (96.7%)

CHRONOS

Rücklaufquoten des Peak Pruritus NRS

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	319
	Number of completed questionnaires, n	315	106	319
	n/M (%)	315/315 (100.0%)	106/106 (100.0%)	319/319 (100.0%)
	n/N (%)	315/315 (100.0%)	106/106 (100.0%)	319/319 (100.0%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	317
	Number of completed questionnaires, n	315	106	318
	n/M (%)	315/315 (100.0%)	106/106 (100.0%)	318/317 (100.3%)
	n/N (%)	315/315 (100.0%)	106/106 (100.0%)	318/319 (99.7%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	311	105	314
	Number of completed questionnaires, n	309	104	317
	n/M (%)	309/311 (99.4%)	104/105 (99.0%)	317/314 (101.0%)
	n/N (%)	309/315 (98.1%)	104/106 (98.1%)	317/319 (99.4%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	308	104	312
	Number of completed questionnaires, n	306	101	310
	n/M (%)	306/308 (99.4%)	101/104 (97.1%)	310/312 (99.4%)
	n/N (%)	306/315 (97.1%)	101/106 (95.3%)	310/319 (97.2%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	304	100	307
	Number of completed questionnaires, n	296	99	306
	n/M (%)	296/304 (97.4%)	99/100 (99.0%)	306/307 (99.7%)
	n/N (%)	296/315 (94.0%)	99/106 (93.4%)	306/319 (95.9%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	296	100	305
	Number of completed questionnaires, n	293	99	303
	n/M (%)	293/296 (99.0%)	99/100 (99.0%)	303/305 (99.3%)
	n/N (%)	293/315 (93.0%)	99/106 (93.4%)	303/319 (95.0%)
Week 20	Number of patients still remaining in the study, M	290	100	302
	Number of completed questionnaires, n	257	88	259
	n/M (%)	257/290 (88.6%)	88/100 (88.0%)	259/302 (85.8%)
	n/N (%)	257/315 (81.6%)	88/106 (83.0%)	259/319 (81.2%)
Week 24	Number of patients still remaining in the study, M	287	98	301
	Number of completed questionnaires, n	240	90	253
	n/M (%)	240/287 (83.6%)	90/98 (91.8%)	253/301 (84.1%)
	n/N (%)	240/315 (76.2%)	90/106 (84.9%)	253/319 (79.3%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Week 28	Number of patients still remaining in the study, M	283	98	300
	Number of completed questionnaires, n	237	86	243
	n/M (%)	237/283 (83.7%)	86/98 (87.8%)	243/300 (81.0%)
	n/N (%)	237/315 (75.2%)	86/106 (81.1%)	243/319 (76.2%)
Week 32	Number of patients still remaining in the study, M	281	98	298
	Number of completed questionnaires, n	238	80	259
	n/M (%)	238/281 (84.7%)	80/98 (81.6%)	259/298 (86.9%)
	n/N (%)	238/315 (75.6%)	80/106 (75.5%)	259/319 (81.2%)
Week 36	Number of patients still remaining in the study, M	277	97	297
	Number of completed questionnaires, n	224	82	238
	n/M (%)	224/277 (80.9%)	82/97 (84.5%)	238/297 (80.1%)
	n/N (%)	224/315 (71.1%)	82/106 (77.4%)	238/319 (74.6%)
Week 40	Number of patients still remaining in the study, M	273	97	294
	Number of completed questionnaires, n	211	85	239
	n/M (%)	211/273 (77.3%)	85/97 (87.6%)	239/294 (81.3%)
	n/N (%)	211/315 (67.0%)	85/106 (80.2%)	239/319 (74.9%)
Week 44	Number of patients still remaining in the study, M	268	97	292
	Number of completed questionnaires, n	211	85	244
	n/M (%)	211/268 (78.7%)	85/97 (87.6%)	244/292 (83.6%)
	n/N (%)	211/315 (67.0%)	85/106 (80.2%)	244/319 (76.5%)
Week 48	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	291
	Number of completed questionnaires, n	213	83	235

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	n/M (%)	213/265 (80.4%)	83/97 (85.6%)	235/291 (80.8%)
	n/N (%)	213/315 (67.6%)	83/106 (78.3%)	235/319 (73.7%)
Week 52	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	288
	Number of completed questionnaires, n	208	79	228
	n/M (%)	208/265 (78.5%)	79/97 (81.4%)	228/288 (79.2%)
	n/N (%)	208/315 (66.0%)	79/106 (74.5%)	228/319 (71.5%)

Rücklaufquoten des POEM

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	319
	Number of completed questionnaires, n	314	106	319
	n/M (%)	314/315 (99.7%)	106/106 (100.0%)	319/319 (100.0%)
	n/N (%)	314/315 (99.7%)	106/106 (100.0%)	319/319 (100.0%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	317
	Number of completed questionnaires, n	312	103	312
	n/M (%)	312/315 (99.0%)	103/106 (97.2%)	312/317 (98.4%)
	n/N (%)	312/315 (99.0%)	103/106 (97.2%)	312/319 (97.8%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	311	105	314
	Number of completed questionnaires, n	309	102	311
	n/M (%)	309/311 (99.4%)	102/105 (97.1%)	311/314 (99.0%)
	n/N (%)	309/315 (98.1%)	102/106 (96.2%)	311/319 (97.5%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	308	104	312
	Number of completed questionnaires, n	308	98	307
	n/M (%)	308/308 (100.0%)	98/104 (94.2%)	307/312 (98.4%)
	n/N (%)	308/315 (97.8%)	98/106 (92.5%)	307/319 (96.2%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	304	100	307
	Number of completed questionnaires, n	296	98	304
	n/M (%)	296/304 (97.4%)	98/100 (98.0%)	304/307 (99.0%)
	n/N (%)	296/315 (94.0%)	98/106 (92.5%)	304/319 (95.3%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	296	100	305
	Number of completed questionnaires, n	292	99	302
	n/M (%)	292/296 (98.6%)	99/100 (99.0%)	302/305 (99.0%)
	n/N (%)	292/315 (92.7%)	99/106 (93.4%)	302/319 (94.7%)
Week 20	Number of patients still remaining in the study, M	290	100	302
	Number of completed questionnaires, n	288	99	296
	n/M (%)	288/290 (99.3%)	99/100 (99.0%)	296/302 (98.0%)
	n/N (%)	288/315 (91.4%)	99/106 (93.4%)	296/319 (92.8%)
Week 24	Number of patients still remaining in the study, M	287	98	301
	Number of completed questionnaires, n	285	98	297
	n/M (%)	285/287 (99.3%)	98/98 (100.0%)	297/301 (98.7%)
	n/N (%)	285/315 (90.5%)	98/106 (92.5%)	297/319 (93.1%)
Week 28	Number of patients still remaining in the study, M	283	98	300
	Number of completed questionnaires, n	279	98	293
	n/M (%)	279/283 (98.6%)	98/98 (100.0%)	293/300 (97.7%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	n/N (%)	279/315 (88.6%)	98/106 (92.5%)	293/319 (91.8%)
Week 32	Number of patients still remaining in the study, M	281	98	298
	Number of completed questionnaires, n	276	97	290
	n/M (%)	276/281 (98.2%)	97/98 (99.0%)	290/298 (97.3%)
	n/N (%)	276/315 (87.6%)	97/106 (91.5%)	290/319 (90.9%)
Week 36	Number of patients still remaining in the study, M	277	97	297
	Number of completed questionnaires, n	268	96	291
	n/M (%)	268/277 (96.8%)	96/97 (99.0%)	291/297 (98.0%)
	n/N (%)	268/315 (85.1%)	96/106 (90.6%)	291/319 (91.2%)
Week 40	Number of patients still remaining in the study, M	273	97	294
	Number of completed questionnaires, n	264	96	289
	n/M (%)	264/273 (96.7%)	96/97 (99.0%)	289/294 (98.3%)
	n/N (%)	264/315 (83.8%)	96/106 (90.6%)	289/319 (90.6%)
Week 44	Number of patients still remaining in the study, M	268	97	292
	Number of completed questionnaires, n	262	95	287
	n/M (%)	262/268 (97.8%)	95/97 (97.9%)	287/292 (98.3%)
	n/N (%)	262/315 (83.2%)	95/106 (89.6%)	287/319 (90.0%)
Week 48	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	291
	Number of completed questionnaires, n	261	97	288
	n/M (%)	261/265 (98.5%)	97/97 (100.0%)	288/291 (99.0%)
	n/N (%)	261/315 (82.9%)	97/106 (91.5%)	288/319 (90.3%)
Week 52	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	288

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	Number of completed questionnaires, n	264	99	291
	n/M (%)	264/265 (99.6%)	99/97 (102.1%)	291/288 (101.0%)
	n/N (%)	264/315 (83.8%)	99/106 (93.4%)	291/319 (91.2%)

Rücklaufquoten der EQ-5D VAS

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	319
	Number of completed questionnaires, n	314	105	318
	n/M (%)	314/315 (99.7%)	105/106 (99.1%)	318/319 (99.7%)
	n/N (%)	314/315 (99.7%)	105/106 (99.1%)	318/319 (99.7%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	317
	Number of completed questionnaires, n	311	102	313
	n/M (%)	311/315 (98.7%)	102/106 (96.2%)	313/317 (98.7%)
	n/N (%)	311/315 (98.7%)	102/106 (96.2%)	313/319 (98.1%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	311	105	314
	Number of completed questionnaires, n	308	101	311
	n/M (%)	308/311 (99.0%)	101/105 (96.2%)	311/314 (99.0%)
	n/N (%)	308/315 (97.8%)	101/106 (95.3%)	311/319 (97.5%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	308	104	312
	Number of completed questionnaires, n	308	97	307
	n/M (%)	308/308 (100.0%)	97/104 (93.3%)	307/312 (98.4%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	n/N (%)	308/315 (97.8%)	97/106 (91.5%)	307/319 (96.2%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	304	100	307
	Number of completed questionnaires, n	296	97	304
	n/M (%)	296/304 (97.4%)	97/100 (97.0%)	304/307 (99.0%)
	n/N (%)	296/315 (94.0%)	97/106 (91.5%)	304/319 (95.3%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	296	100	305
	Number of completed questionnaires, n	292	99	302
	n/M (%)	292/296 (98.6%)	99/100 (99.0%)	302/305 (99.0%)
	n/N (%)	292/315 (92.7%)	99/106 (93.4%)	302/319 (94.7%)
Week 20	Number of patients still remaining in the study, M	290	100	302
	Number of completed questionnaires, n	288	99	297
	n/M (%)	288/290 (99.3%)	99/100 (99.0%)	297/302 (98.3%)
	n/N (%)	288/315 (91.4%)	99/106 (93.4%)	297/319 (93.1%)
Week 24	Number of patients still remaining in the study, M	287	98	301
	Number of completed questionnaires, n	283	98	297
	n/M (%)	283/287 (98.6%)	98/98 (100.0%)	297/301 (98.7%)
	n/N (%)	283/315 (89.8%)	98/106 (92.5%)	297/319 (93.1%)
Week 28	Number of patients still remaining in the study, M	283	98	300
	Number of completed questionnaires, n	279	98	291
	n/M (%)	279/283 (98.6%)	98/98 (100.0%)	291/300 (97.0%)
	n/N (%)	279/315 (88.6%)	98/106 (92.5%)	291/319 (91.2%)
Week 32	Number of patients still remaining in the study, M	281	98	298
	Number of completed questionnaires, n	276	96	290

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	n/M (%)	276/281 (98.2%)	96/98 (98.0%)	290/298 (97.3%)
	n/N (%)	276/315 (87.6%)	96/106 (90.6%)	290/319 (90.9%)
Week 36	Number of patients still remaining in the study, M	277	97	297
	Number of completed questionnaires, n	268	95	291
	n/M (%)	268/277 (96.8%)	95/97 (97.9%)	291/297 (98.0%)
	n/N (%)	268/315 (85.1%)	95/106 (89.6%)	291/319 (91.2%)
Week 40	Number of patients still remaining in the study, M	273	97	294
	Number of completed questionnaires, n	265	96	289
	n/M (%)	265/273 (97.1%)	96/97 (99.0%)	289/294 (98.3%)
	n/N (%)	265/315 (84.1%)	96/106 (90.6%)	289/319 (90.6%)
Week 44	Number of patients still remaining in the study, M	268	97	292
	Number of completed questionnaires, n	261	95	286
	n/M (%)	261/268 (97.4%)	95/97 (97.9%)	286/292 (97.9%)
	n/N (%)	261/315 (82.9%)	95/106 (89.6%)	286/319 (89.7%)
Week 48	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	291
	Number of completed questionnaires, n	261	97	288
	n/M (%)	261/265 (98.5%)	97/97 (100.0%)	288/291 (99.0%)
	n/N (%)	261/315 (82.9%)	97/106 (91.5%)	288/319 (90.3%)
Week 52	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	288
	Number of completed questionnaires, n	264	99	291
	n/M (%)	264/265 (99.6%)	99/97 (102.1%)	291/288 (101.0%)
	n/N (%)	264/315 (83.8%)	99/106 (93.4%)	291/319 (91.2%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)

Rücklaufquoten des DLQI

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
Baseline	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	319
	Number of completed questionnaires, n	315	106	319
	n/M (%)	315/315 (100.0%)	106/106 (100.0%)	319/319 (100.0%)
	n/N (%)	315/315 (100.0%)	106/106 (100.0%)	319/319 (100.0%)
Week 2	Number of patients still remaining in the study, M	315	106	317
	Number of completed questionnaires, n	311	103	312
	n/M (%)	311/315 (98.7%)	103/106 (97.2%)	312/317 (98.4%)
	n/N (%)	311/315 (98.7%)	103/106 (97.2%)	312/319 (97.8%)
Week 4	Number of patients still remaining in the study, M	311	105	314
	Number of completed questionnaires, n	308	102	311
	n/M (%)	308/311 (99.0%)	102/105 (97.1%)	311/314 (99.0%)
	n/N (%)	308/315 (97.8%)	102/106 (96.2%)	311/319 (97.5%)
Week 8	Number of patients still remaining in the study, M	308	104	312
	Number of completed questionnaires, n	307	98	306
	n/M (%)	307/308 (99.7%)	98/104 (94.2%)	306/312 (98.1%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	n/N (%)	307/315 (97.5%)	98/106 (92.5%)	306/319 (95.9%)
Week 12	Number of patients still remaining in the study, M	304	100	307
	Number of completed questionnaires, n	293	97	305
	n/M (%)	293/304 (96.4%)	97/100 (97.0%)	305/307 (99.3%)
	n/N (%)	293/315 (93.0%)	97/106 (91.5%)	305/319 (95.6%)
Week 16	Number of patients still remaining in the study, M	296	100	305
	Number of completed questionnaires, n	291	99	302
	n/M (%)	291/296 (98.3%)	99/100 (99.0%)	302/305 (99.0%)
	n/N (%)	291/315 (92.4%)	99/106 (93.4%)	302/319 (94.7%)
Week 20	Number of patients still remaining in the study, M	290	100	302
	Number of completed questionnaires, n	288	99	297
	n/M (%)	288/290 (99.3%)	99/100 (99.0%)	297/302 (98.3%)
	n/N (%)	288/315 (91.4%)	99/106 (93.4%)	297/319 (93.1%)
Week 24	Number of patients still remaining in the study, M	287	98	301
	Number of completed questionnaires, n	285	98	297
	n/M (%)	285/287 (99.3%)	98/98 (100.0%)	297/301 (98.7%)
	n/N (%)	285/315 (90.5%)	98/106 (92.5%)	297/319 (93.1%)
Week 28	Number of patients still remaining in the study, M	283	98	300
	Number of completed questionnaires, n	279	98	293
	n/M (%)	279/283 (98.6%)	98/98 (100.0%)	293/300 (97.7%)
	n/N (%)	279/315 (88.6%)	98/106 (92.5%)	293/319 (91.8%)
Week 32	Number of patients still remaining in the study, M	281	98	298

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	Number of completed questionnaires, n	276	97	291
	n/M (%)	276/281 (98.2%)	97/98 (99.0%)	291/298 (97.7%)
	n/N (%)	276/315 (87.6%)	97/106 (91.5%)	291/319 (91.2%)
Week 36	Number of patients still remaining in the study, M	277	97	297
	Number of completed questionnaires, n	268	96	290
	n/M (%)	268/277 (96.8%)	96/97 (99.0%)	290/297 (97.6%)
	n/N (%)	268/315 (85.1%)	96/106 (90.6%)	290/319 (90.9%)
Week 40	Number of patients still remaining in the study, M	273	97	294
	Number of completed questionnaires, n	265	96	289
	n/M (%)	265/273 (97.1%)	96/97 (99.0%)	289/294 (98.3%)
	n/N (%)	265/315 (84.1%)	96/106 (90.6%)	289/319 (90.6%)
Week 44	Number of patients still remaining in the study, M	268	97	292
	Number of completed questionnaires, n	261	95	287
	n/M (%)	261/268 (97.4%)	95/97 (97.9%)	287/292 (98.3%)
	n/N (%)	261/315 (82.9%)	95/106 (89.6%)	287/319 (90.0%)
Week 48	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	291
	Number of completed questionnaires, n	261	97	286
	n/M (%)	261/265 (98.5%)	97/97 (100.0%)	286/291 (98.3%)
	n/N (%)	261/315 (82.9%)	97/106 (91.5%)	286/319 (89.7%)
Week 52	Number of patients still remaining in the study, M	265	97	288
	Number of completed questionnaires, n	264	99	291
	n/M (%)	264/265 (99.6%)	99/97 (102.1%)	291/288 (101.0%)

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	n/N (%)	264/315 (83.8%)	99/106 (93.4%)	291/319 (91.2%)

G.5: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionsterm

AD-1652

Subgruppenanalyse: EASI 75

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	46 (76.7)	43.33 (23.36, 63.31)	<0.0001	6.35 (2.40, 16.81)	0.0002	6.19 (2.52, 15.21)	<0.0001	2.28 (1.32, 3.91)	0.0029	0.44 (0.26, 0.76)	
	Placebo(N=30)	10 (33.3)										0.9804

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	40 (66.7)	35.63 (15.00, 56.27)	0.0023	5.25 (1.92, 14.33)	0.0012	4.15 (1.71, 10.07)	0.0016	2.15 (1.22, 3.80)	0.0085	0.47 (0.26, 0.82)	
	Placebo(N=29)	9 (31.0)										0.9804

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	48 (76.2)	39.83 (20.33, 59.32)	0.0001	5.77 (2.25, 14.82)	0.0003	5.37 (2.26, 12.77)	0.0001	2.01 (1.25, 3.24)	0.0043	0.50 (0.31, 0.80)	
	Placebo(N=33)	12 (36.4)										0.6169

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	38 (66.7)	39.74 (18.76, 60.73)	0.0004	6.87 (2.25, 20.94)	0.0007	4.86 (1.93, 12.27)	0.0008	2.50 (1.30, 4.83)	0.0062	0.40 (0.21, 0.77)	
	Placebo(N=26)	7 (26.9)										0.6169

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	53 (68.8)	44.51 (27.24, 61.77)	<0.0001	7.04 (2.86, 17.31)	<0.0001	5.92 (2.70, 12.96)	<0.0001	2.91 (1.62, 5.23)	0.0003	0.34 (0.19, 0.62)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=37)	9 (24.3)										0.2006

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	33 (76.7)	31.29 (6.95, 55.63)	0.0095	4.56 (1.41, 14.69)	0.0111	3.96 (1.35, 11.63)	0.0123	1.65 (1.03, 2.65)	0.0382	0.61 (0.38, 0.97)	
	Placebo(N=22)	10 (45.5)										0.2006

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	70 (72.9)	32.92 (16.07, 49.77)	0.0002	4.14 (1.93, 8.86)	0.0003	4.03 (1.94, 8.34)	0.0002	1.77 (1.21, 2.58)	0.0031	0.57 (0.39, 0.82)	
	Placebo(N=45)	18 (40.0)										0.0227

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	16 (66.7)	59.52 (36.34, 82.71)	0.0002	31.91 (3.11, 327.07)	0.0035	10.43 (2.82, 38.56)	0.0004	9.84 (1.46, 66.10)	0.0187	0.10 (0.02, 0.68)	
	Placebo(N=14)	1 (7.1)										0.0227

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	65 (75.6)	44.63 (27.96, 61.30)	<0.0001	7.38 (3.15, 17.30)	<0.0001	6.43 (3.03, 13.65)	<0.0001	2.33 (1.45, 3.73)	0.0005	0.43 (0.27, 0.69)	
	Placebo(N=42)	13 (31.0)										0.5494

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	21 (61.8)	26.47 (-1.51, 54.45)	0.0816	2.80 (0.82, 9.55)	0.0999	2.83 (0.89, 8.99)	0.0771	1.77 (0.88, 3.57)	0.1087	0.56 (0.28, 1.14)	
	Placebo(N=17)	6 (35.3)										0.5494

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	46 (75.4)	51.27 (32.32, 70.23)	<0.0001	9.64 (3.44, 27.02)	<0.0001	8.12 (3.32, 19.84)	<0.0001	3.15 (1.63, 6.09)	0.0007	0.32 (0.16, 0.62)	
	Placebo(N=29)	7 (24.1)										

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	40 (67.8)	27.80 (6.60, 49.00)	0.0135	3.48 (1.28, 9.48)	0.0149	3.10 (1.28, 7.53)	0.0124	1.60 (1.02, 2.49)	0.0392	0.63 (0.40, 0.98)	
	Placebo(N=30)	12 (40.0)										

Subgruppenanalyse: EASI 90

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	30 (50.0)	43.33 (27.85, 58.82)	<0.0001	13.95 (2.98, 65.37)	0.0008	6.49 (2.61, 16.13)	<0.0001	6.87 (1.76, 26.91)	0.0056	0.15 (0.04, 0.57)	
	Placebo(N=30)	2 (6.7)										0.8326

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	22 (36.7)	29.77 (14.48, 45.06)	0.0035	9.00 (1.88, 43.09)	0.0059	4.46 (1.65, 12.04)	0.0032	5.69 (1.44, 22.53)	0.0133	0.18 (0.04, 0.70)	
	Placebo(N=29)	2 (6.9)										0.8326

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	29 (46.0)	36.94 (21.20, 52.68)	0.0005	8.91 (2.34, 33.89)	0.0013	5.18 (2.13, 12.60)	0.0003	4.50 (1.49, 13.66)	0.0078	0.22 (0.07, 0.67)	
	Placebo(N=33)	3 (9.1)										0.4404

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	23 (40.4)	36.50 (21.78, 51.23)	0.0007	19.39 (2.37, 158.46)	0.0057	5.78 (2.09, 15.98)	0.0007	10.88 (1.55, 76.36)	0.0163	0.09 (0.01, 0.64)	
	Placebo(N=26)	1 (3.8)										0.4404

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	28 (36.4)	33.66 (21.71, 45.61)	0.0001	20.67 (2.68, 159.10)	0.0036	5.81 (2.37, 14.23)	0.0001	13.52 (1.91, 95.58)	0.0091	0.07 (0.01, 0.52)	
	Placebo(N=37)	1 (2.7)										0.2588

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	24 (55.8)	42.18 (21.54, 62.82)	0.0013	8.12 (2.08, 31.74)	0.0026	5.53 (1.97, 15.56)	0.0012	4.08 (1.38, 12.07)	0.0111	0.25 (0.08, 0.73)	
	Placebo(N=22)	3 (13.6)										0.2588

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	43 (44.8)	38.13 (25.79, 50.46)	<0.0001	11.86 (3.39, 41.51)	0.0001	5.60 (2.64, 11.88)	<0.0001	6.56 (2.15, 19.96)	0.0009	0.15 (0.05, 0.46)	
	Placebo(N=45)	3 (6.7)										0.8937

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	9 (37.5)	30.36 (6.75, 53.96)	0.0397	9.93 (0.99, 99.98)	0.0514	4.59 (1.05, 20.11)	0.0431	5.45 (0.77, 38.59)	0.0895	0.18 (0.03, 1.30)	
	Placebo(N=14)	1 (7.1)										0.8937

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	38 (44.2)	39.42 (27.11, 51.74)	<0.0001	16.95 (3.78, 75.95)	0.0002	6.18 (2.79, 13.65)	<0.0001	9.05 (2.29, 35.67)	0.0017	0.11 (0.03, 0.44)	
	Placebo(N=42)	2 (4.8)										0.3882

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	14 (41.2)	29.41 (6.87, 51.96)	0.0172	7.86 (1.31, 47.20)	0.0241	3.82 (1.10, 13.22)	0.0346	4.23 (1.03, 17.40)	0.0459	0.24 (0.06, 0.97)	
	Placebo(N=17)	2 (11.8)										0.3882

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	28 (45.9)	42.45 (28.29, 56.61)	<0.0001	25.56 (3.21, 203.25)	0.0022	6.84 (2.67, 17.51)	<0.0001	13.17 (1.89, 91.97)	0.0093	0.08 (0.01, 0.53)	
	Placebo(N=29)	1 (3.4)										

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	24 (40.7)	30.68 (14.17, 47.18)	0.0032	6.68 (1.74, 25.71)	0.0057	4.20 (1.62, 10.87)	0.0031	3.86 (1.28, 11.63)	0.0163	0.26 (0.09, 0.78)	
	Placebo(N=30)	3 (10.0)										

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung des Worst Itch Score ≥ 4)

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	38/60 (63.3)	46.67 (28.60, 64.74)	<0.0001	8.56 (2.80, 26.16)	0.0002	6.36 (2.66, 15.21)	<0.0001	3.52 (1.54, 8.03)	0.0033	0.28 (0.12, 0.65)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=30)	5/30 (16.7)										0.1466

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	27/58 (46.6)	43.10 (28.65, 57.56)	<0.0001	28.77 (3.49, 237.18)	0.0018	7.04 (2.73, 18.19)	<0.0001	14.96 (2.14, 104.70)	0.0064	0.07 (0.01, 0.47)	
	Placebo(N=29)	1/29 (3.4)										0.1466

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	35/61 (57.4)	45.26 (28.58, 61.93)	<0.0001	9.59 (2.91, 31.61)	0.0002	6.32 (2.69, 14.87)	<0.0001	4.50 (1.76, 11.53)	0.0017	0.22 (0.09, 0.57)	
	Placebo(N=33)	4/33 (12.1)										0.5943

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	30/57 (52.6)	44.94 (28.42, 61.46)	0.0001	13.94 (2.93, 66.30)	0.0009	6.52 (2.53, 16.80)	0.0001	7.01 (1.80, 27.25)	0.0050	0.14 (0.04, 0.56)	
	Placebo(N=26)	2/26 (7.7)										0.5943

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	36/76 (47.4)	36.56 (21.52, 51.59)	0.0001	7.85 (2.50, 24.67)	0.0004	4.88 (2.15, 11.05)	0.0001	4.44 (1.72, 11.50)	0.0021	0.23 (0.09, 0.58)	
	Placebo(N=37)	4/37 (10.8)										0.5111

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	29/42 (69.0)	59.96 (41.52, 78.39)	<0.0001	24.35 (4.77, 124.40)	0.0001	10.62 (3.82, 29.58)	<0.0001	7.50 (1.97, 28.56)	0.0031	0.13 (0.04, 0.51)	
	Placebo(N=22)	2/22 (9.1)										0.5111

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	53/95 (55.8)	42.46 (28.37, 56.54)	<0.0001	8.49 (3.23, 22.30)	<0.0001	5.63 (2.75, 11.53)	<0.0001	4.17 (1.95, 8.94)	0.0002	0.24 (0.11, 0.51)	
	Placebo(N=45)	6/45 (13.3)										

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	12/23 (52.2)	52.17 (31.76, 72.59)	0.0020	1.05E12 (1.05E12, 1.05E12)		10.14 (2.50, 41.12)	0.0012	15.28 (0.90, 258.76)	0.0037	0.07 (0.00, 1.11)	
	Placebo(N=14)	0/14										

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	46/84 (54.8)	45.24 (31.38, 59.10)	<0.0001	11.87 (3.85, 36.61)	<0.0001	6.52 (3.07, 13.86)	<0.0001	5.77 (2.23, 14.93)	0.0003	0.17 (0.07, 0.45)	
	Placebo(N=42)	4/42 (9.5)										0.8857

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	19/34 (55.9)	44.12 (21.47, 66.77)	0.0016	12.91 (2.18, 76.55)	0.0049	5.96 (1.85, 19.24)	0.0028	5.05 (1.34, 18.98)	0.0167	0.20 (0.05, 0.75)	
	Placebo(N=17)	2/17 (11.8)										0.8857

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	37/61 (60.7)	53.76 (38.42, 69.10)	<0.0001	20.83 (4.53, 95.78)	<0.0001	8.71 (3.59, 21.16)	<0.0001	8.83 (2.28, 34.13)	0.0016	0.11 (0.03, 0.44)	
	Placebo(N=29)	2/29 (6.9)										

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	28/57 (49.1)	35.79 (18.00, 53.58)	0.0012	7.08 (2.02, 24.82)	0.0022	4.58 (1.84, 11.39)	0.0011	3.52 (1.37, 9.00)	0.0094	0.28 (0.11, 0.73)	
	Placebo(N=30)	4/30 (13.3)										

Subgruppenanalyse: prozentuale Veränderung des Worst Itch Score

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-61.7 (4.08)	(-69.6, -53.7)	-58.9 (27.90)	8.07 (1.415)	3.398 (2.3778)	55/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-32.1 (-44.60, -19.70)	-1.169 (-1.622,-0.716)	
	Placebo QW (N=30)	-29.5 (5.55)	(-40.4, -18.6)	-28.0 (26.45)	7.54 (1.474)	5.476 (2.4349)	30/0					0.5826

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-50.1 (5.67)	(-61.3, -39.0)	-48.7 (30.83)	7.54 (1.718)	3.875 (2.5829)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-36.1 (-50.49, -21.75)	-1.175 (-1.642,-0.708)	
	Placebo QW (N=29)	-14.0 (6.29)	(-26.3, -1.7)	-13.1 (25.72)	7.59 (1.793)	6.516 (2.2317)	27/2					0.5826

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=63)	-53.2 (3.86)	(-60.7, -45.6)	-53.0 (28.88)	7.80 (1.572)	3.685 (2.3490)	59/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-26.5 (-39.25, -13.81)	-0.901 (-1.332,-0.469)	

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=33)	-26.6 (5.28)	(-37.0, -16.3)	-24.4 (30.27)	7.56 (1.794)	5.642 (2.4467)	31/2					0.2068

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=57)	-53.8 (4.36)	(-62.4, -45.3)	-54.7 (31.00)	7.81 (1.624)	3.597 (2.6598)	54/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-38.0 (-51.96, -24.12)	-1.311 (-1.790,-0.831)	
	Placebo QW (N=26)	-15.8 (5.75)	(-27.1, -4.5)	-16.6 (22.39)	7.57 (1.416)	6.384 (2.2868)	26/0					0.2068

Region (Nordamerika)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=77)	-49.9 (3.47)	(-56.7, -43.1)	-49.8 (30.44)	7.85 (1.601)	3.972 (2.5802)	73/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-27.3 (-39.27, -15.25)	-0.899 (-1.296,-0.503)	
	Placebo QW (N=37)	-22.7 (5.03)	(-32.5, -12.8)	-22.9 (29.86)	7.43 (1.748)	5.671 (2.3820)	36/1					0.0920

Region (Europa)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=43)	-61.5 (4.42)	(-70.2, -52.9)	-61.3 (27.53)	7.72 (1.587)	3.022 (2.2258)	40/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-43.9 (-58.28, -29.60)	-1.617 (-2.144,-1.089)	
	Placebo QW (N=22)	-17.6 (5.85)	(-29.0, -6.1)	-17.3 (21.51)	7.79 (1.402)	6.499 (2.3319)	21/1					0.0920

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=96)	-54.6 (3.23)	(-61.0, -48.3)	-53.7 (31.13)	7.67 (1.472)	3.595 (2.5339)	90/6	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-32.9 (-43.85, -22.01)	-1.075 (-1.431,-0.718)	
	Placebo QW (N=45)	-21.7 (4.65)	(-30.8, -12.6)	-20.6 (29.21)	7.40 (1.670)	5.811 (2.4087)	44/1					0.7511

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=24)	-51.2 (9.36)	(-69.8, -32.6)	-53.3 (24.39)	8.36 (1.931)	3.834 (2.3078)	23/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0165	-30.4 (-55.14, -5.61)	-1.145 (-2.079,-0.211)	
	Placebo QW (N=14)	-20.8 (7.49)	(-35.5, -6.1)	-21.0 (19.63)	8.08 (1.397)	6.570 (2.3303)	13/1					0.7511

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=86)	-56.7 (3.48)	(-63.5, -49.8)	-56.1 (29.86)	7.10 (1.306)	3.116 (2.1540)	83/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-35.1 (-46.45, -23.76)	-1.177 (-1.557,-0.796)	
	Placebo QW (N=42)	-21.6 (4.70)	(-30.8, -12.3)	-21.0 (27.93)	6.82 (1.302)	5.347 (2.0283)	41/1					0.5281

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=34)	-49.9 (5.52)	(-60.7, -39.1)	-48.1 (28.86)	9.59 (0.396)	4.970 (2.7752)	30/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0009	-29.8 (-47.44, -12.21)	-1.033 (-1.642,-0.423)	
	Placebo QW (N=17)	-20.0 (7.27)	(-34.3, -5.8)	-19.9 (25.40)	9.41 (0.353)	7.579 (2.5111)	16/1					0.5281

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=61)	-55.1 (3.98)	(-62.9, -47.3)	-55.2 (31.07)	7.94 (1.512)	3.588 (2.5359)	57/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-32.2 (-45.45, -19.01)	-1.095 (-1.544,-0.646)	
	Placebo QW (N=29)	-22.9 (5.59)	(-33.8, -11.9)	-23.4 (23.28)	7.70 (1.574)	5.998 (2.4180)	27/2					0.7398

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=59)	-45.4 (19.95)	(-85.3, -5.6)	-51.6 (28.97)	7.66 (1.668)	3.711 (2.4406)	56/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-33.0 (-48.37, -17.60)	-1.084 (-1.589,-0.578)	
	Placebo QW (N=30)	-12.5 (16.82)	(-45.9, 21.0)	-17.9 (30.33)	7.43 (1.687)	5.993 (2.3971)	30/0					0.7398

Subgruppenanalyse: Veränderung des Worst Itch Score

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-4.82 (0.320)	(-5.45, -4.19)	-4.67 (2.214)	8.07 (1.415)	3.398 (2.3778)	55/5	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.43 (-3.410, -1.457)	-1.125 (-1.576,-0.673)	
	Placebo QW (N=30)	-2.39 (0.437)	(-3.24, -1.53)	-2.06 (2.041)	7.54 (1.474)	5.476 (2.4349)	30/0					0.7287

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-3.74 (0.364)	(-4.45, -3.02)	-3.66 (2.561)	7.54 (1.718)	3.875 (2.5829)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.64 (-3.684, -1.589)	-1.144 (-1.599,-0.690)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=29)	-1.10 (0.466)	(-2.02, -0.19)	-1.07 (1.874)	7.59 (1.793)	6.516 (2.2317)	27/2					0.7287

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=63)	-4.10 (0.280)	(-4.64, -3.55)	-4.12 (2.355)	7.80 (1.572)	3.685 (2.3490)	59/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.95 (-2.891, -1.008)	-0.889 (-1.319,-0.460)	
	Placebo QW (N=33)	-2.15 (0.395)	(-2.92, -1.37)	-1.92 (2.265)	7.56 (1.794)	5.642 (2.4467)	31/2					0.1732

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=57)	-4.10 (0.343)	(-4.77, -3.42)	-4.21 (2.539)	7.81 (1.624)	3.597 (2.6598)	54/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.90 (-4.001, -1.795)	-1.254 (-1.731,-0.776)	
	Placebo QW (N=26)	-1.20 (0.458)	(-2.10, -0.30)	-1.18 (1.633)	7.57 (1.416)	6.384 (2.2868)	26/0					0.1732

Region (Nordamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=77)	-3.83 (0.265)	(-4.35, -3.31)	-3.88 (2.500)	7.85 (1.601)	3.972 (2.5802)	73/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-1.98 (-2.895, -1.062)	-0.856 (-1.252,-0.459)	
	Placebo QW (N=37)	-1.85 (0.384)	(-2.61, -1.10)	-1.76 (2.129)	7.43 (1.748)	5.671 (2.3820)	36/1					0.0501

Region (Europa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=43)	-4.74 (0.325)	(-5.38, -4.10)	-4.70 (2.259)	7.72 (1.587)	3.022 (2.2258)	40/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-3.44 (-4.527, -2.353)	-1.644 (-2.164,-1.125)	
	Placebo QW (N=22)	-1.30 (0.452)	(-2.18, -0.41)	-1.29 (1.811)	7.79 (1.402)	6.499 (2.3319)	21/1					0.0501

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=96)	-4.11 (0.242)	(-4.58, -3.63)	-4.07 (2.434)	7.67 (1.472)	3.595 (2.5339)	90/6	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.36 (-3.180, -1.537)	-1.023 (-1.380,-0.667)	
	Placebo QW (N=45)	-1.75 (0.350)	(-2.44, -1.06)	-1.59 (2.204)	7.40 (1.670)	5.811 (2.4087)	44/1					0.4734

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=24)	-4.31 (0.503)	(-5.29, -3.32)	-4.53 (2.490)	8.36 (1.931)	3.834 (2.3078)	23/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0003	-2.75 (-4.240, -1.251)	-1.288 (-1.990,-0.587)	
	Placebo QW (N=14)	-1.56 (0.598)	(-2.74, -0.39)	-1.51 (1.327)	8.08 (1.397)	6.570 (2.3303)	13/1					0.4734

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=86)	-3.97 (0.229)	(-4.42, -3.52)	-3.98 (2.249)	7.10 (1.306)	3.116 (2.1540)	83/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.38 (-3.144, -1.613)	-1.162 (-1.536,-0.788)	
	Placebo QW (N=42)	-1.59 (0.322)	(-2.22, -0.96)	-1.47 (1.891)	6.82 (1.302)	5.347 (2.0283)	41/1					0.6708

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=34)	-4.78 (0.529)	(-5.81, -3.74)	-4.62 (2.813)	9.59 (0.396)	4.970 (2.7752)	30/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0008	-2.88 (-4.566, -1.189)	-1.038 (-1.647,-0.429)	
	Placebo QW (N=17)	-1.90 (0.697)	(-3.26, -0.53)	-1.83 (2.329)	9.41 (0.353)	7.579 (2.5111)	16/1					0.6708

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=61)	-4.31 (0.306)	(-4.91, -3.71)	-4.36 (2.493)	7.94 (1.512)	3.588 (2.5359)	57/4	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.58 (-3.609, -1.558)	-1.129 (-1.577,-0.681)	
	Placebo QW (N=29)	-1.73 (0.436)	(-2.58, -0.87)	-1.71 (1.714)	7.70 (1.574)	5.998 (2.4180)	27/2					0.8200

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=59)	-3.61 (0.810)	(-5.20, -2.02)	-3.95 (2.410)	7.66 (1.668)	3.711 (2.4406)	56/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.39 (-3.404, -1.380)	-1.063 (-1.513,-0.614)	
	Placebo QW (N=30)	-1.22 (0.780)	(-2.75, 0.31)	-1.44 (2.285)	7.43 (1.687)	5.993 (2.3971)	30/0					0.8200

Subgruppenanalyse: SCORAD 75

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	18 (30.0)	23.33 (8.70, 37.97)	0.0205	5.67 (1.19, 26.98)	0.0291	3.80 (1.33, 10.84)	0.0126	3.94 (0.98, 15.89)	0.0537	0.25 (0.06, 1.02)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=30)	2 (6.7)										0.1496

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	11 (18.3)	18.33 (8.54, 28.12)	0.0222	1.793E11 (1.793E11, 1.793E11)		5.33 (1.40, 20.34)	0.0143	10.67 (0.55, 206.25)	0.0408	0.09 (0.00, 1.81)	
	Placebo(N=29)	0										0.1496

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	15 (23.8)	20.78 (8.75, 32.81)	0.0146	9.56 (1.19, 77.18)	0.0341	4.40 (1.43, 13.53)	0.0098	7.10 (0.98, 51.56)	0.0526	0.14 (0.02, 1.02)	
	Placebo(N=33)	1 (3.0)										0.9914

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	14 (24.6)	20.72 (7.32, 34.11)	0.0129	11.30 (1.31, 97.46)	0.0274	3.98 (1.20, 13.20)	0.0238	7.26 (1.01, 51.94)	0.0483	0.14 (0.02, 0.99)	
	Placebo(N=26)	1 (3.8)										0.9914

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	15 (19.5)	19.48 (10.63, 28.33)	0.0042	1.863E11 (1.863E11, 1.863E11)		5.42 (1.71, 17.20)	0.0041	14.64 (0.90, 238.00)	0.0082	0.07 (0.00, 1.11)	
	Placebo(N=37)	0										0.0965

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	14 (32.6)	23.47 (5.02, 41.92)	0.0408	4.83 (0.99, 23.60)	0.0520	3.47 (1.06, 11.34)	0.0392	3.58 (0.89, 14.37)	0.0720	0.28 (0.07, 1.12)	
	Placebo(N=22)	2 (9.1)										0.0965

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	24 (25.0)	20.56 (10.01, 31.10)	0.0040	7.28 (1.62, 32.63)	0.0095	3.88 (1.56, 9.65)	0.0035	5.41 (1.34, 21.86)	0.0177	0.18 (0.05, 0.75)	
	Placebo(N=45)	2 (4.4)										0.3031

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	5 (20.8)	20.83 (4.59, 37.08)	0.0551	3.098E11 (3.098E11, 3.098E11)		5.90 (0.86, 40.42)	0.0705	6.74 (0.42, 108.53)	0.1113	0.15 (0.01, 2.39)	
	Placebo(N=14)	0										0.3031

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	21 (24.4)	22.04 (11.85, 32.22)	0.0024	13.20 (1.70, 102.32)	0.0136	4.65 (1.75, 12.31)	0.0020	9.98 (1.39, 71.64)	0.0221	0.10 (0.01, 0.72)	
	Placebo(N=42)	1 (2.4)										0.5636

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	8 (23.5)	17.65 (-0.47, 35.77)	0.0864	5.59 (0.59, 53.21)	0.1342	3.29 (0.72, 14.92)	0.1228	4.08 (0.57, 29.12)	0.1610	0.25 (0.03, 1.75)	
	Placebo(N=17)	1 (5.9)										0.5636

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	16 (26.2)	22.78 (9.90, 35.66)	0.0098	10.40 (1.29, 83.77)	0.0278	4.35 (1.42, 13.38)	0.0103	7.50 (1.05, 53.62)	0.0447	0.13 (0.02, 0.95)	
	Placebo(N=29)	1 (3.4)										0.9045

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	13 (22.0)	18.70 (6.33, 31.07)	0.0244	8.38 (1.02, 68.82)	0.0478	4.03 (1.21, 13.40)	0.0227	6.29 (0.87, 45.41)	0.0682	0.16 (0.02, 1.15)	
	Placebo(N=30)	1 (3.3)										0.9045

Subgruppenanalyse: SCORAD 90

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	3 (5.0)	5.00 (-0.51, 10.51)	0.2350	2.584E11 (2.584E11, 2.584E11)		4.64 (0.41, 52.58)	0.2154	2.78 (0.14, 53.97)	0.4809	0.36 (0.02, 7.00)	
	Placebo(N=30)	0										1.0000

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	2 (3.3)	3.33 (-1.21, 7.88)	0.3054	1.958E11 (1.958E11, 1.958E11)		4.48 (0.23, 87.73)	0.3227	2.26 (0.10, 52.29)	0.6041	0.44 (0.02, 10.20)	
	Placebo(N=29)	0										1.0000

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	2 (3.2)	3.17 (-1.15, 7.50)	0.2829	4.8E11 (4.8E11, 4.8E11)		4.66 (0.25, 87.66)	0.3035	2.23 (0.11, 43.63)	0.5919	0.45 (0.02, 8.81)	
	Placebo(N=33)	0										1.0000

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	3 (5.3)	5.26 (-0.53, 11.06)	0.1108	5.617E11 (5.617E11, 5.617E11)		4.45 (0.38, 52.59)	0.2363	4.07 (0.28, 59.51)	0.2585	0.25 (0.02, 3.60)	
	Placebo(N=26)	0										1.0000

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	2 (2.6)	2.60 (-0.96, 6.15)	0.3268	5.56E10 (5.56E10, 5.56E10)		4.45 (0.23, 87.09)	0.3248	1.95 (0.09, 42.12)	0.6667	0.51 (0.02, 11.10)	
	Placebo(N=37)	0										1.0000

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	3 (7.0)	6.98 (-0.64, 14.59)	0.2123	1.548E11 (1.548E11, 1.548E11)		4.76 (0.42, 54.06)	0.2081	3.13 (0.16, 60.17)	0.4254	0.32 (0.02, 6.14)	
	Placebo(N=22)	0										1.0000

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	5 (5.2)	5.21 (0.76, 9.65)	0.1316	1.085E11 (1.085E11, 1.085E11)		4.54 (0.67, 30.56)	0.1204	4.58 (0.25, 83.02)	0.2577	0.22 (0.01, 3.96)	
	Placebo(N=45)	0										

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	0					NE (NE, NE)	NE	0.66 (0.02, 28.19)	0.8373	1.52 (0.04, 65.10)	
	Placebo(N=14)	0										

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	4 (4.7)	4.65 (0.20, 9.10)	0.1642	1E11 (1E11, 1E11)		4.59 (0.56, 37.96)	0.1572	3.91 (0.21, 71.70)	0.3251	0.26 (0.01, 4.70)	
	Placebo(N=42)	0										1.0000

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	1 (2.9)	2.94 (-2.74, 8.62)	0.5050	8.707E11 (8.707E11, 8.707E11)		4.48 (0.07, 286.49)	0.4795	1.08 (0.03, 39.27)	0.9681	0.93 (0.03, 33.77)	
	Placebo(N=17)	0										1.0000

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	3 (4.9)	4.92 (-0.51, 10.34)	0.2270	1.053E11 (1.053E11, 1.053E11)		4.52 (0.39, 52.37)	0.2271	2.91 (0.15, 55.95)	0.4568	0.34 (0.02, 6.59)	
	Placebo(N=29)	0										

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	2 (3.4)	3.39 (-1.23, 8.01)	0.3204	6.89E10 (6.89E10, 6.89E10)		4.60 (0.24, 87.74)	0.3105	2.95 (0.08, 114.54)	0.5546	0.34 (0.01, 13.20)	
	Placebo(N=30)	0										

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	48/58 (82.8)	46.09 (26.30, 65.89)	<0.0001	8.11 (2.95, 22.31)	<0.0001	7.86 (3.10, 19.98)	<0.0001	2.24 (1.38, 3.65)	0.0012	0.45 (0.27, 0.73)	
	Placebo(N=30)	11/30 (36.7)										0.9276

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	50/60 (83.3)	45.40 (25.38, 65.42)	<0.0001	8.39 (2.96, 23.81)	<0.0001	8.02 (3.10, 20.72)	<0.0001	2.16 (1.34, 3.50)	0.0017	0.46 (0.29, 0.75)	
	Placebo(N=29)	11/29 (37.9)										0.9276

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	52/62 (83.9)	38.42 (19.12, 57.71)	0.0001	6.33 (2.37, 16.91)	0.0002	6.23 (2.48, 15.64)	0.0001	1.81 (1.22, 2.69)	0.0030	0.55 (0.37, 0.82)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=33)	15/33 (45.5)										0.1762

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	46/56 (82.1)	55.22 (35.44, 75.00)	<0.0001	11.61 (3.81, 35.44)	<0.0001	10.87 (4.13, 28.59)	<0.0001	2.98 (1.56, 5.70)	0.0009	0.34 (0.18, 0.64)	
	Placebo(N=26)	7/26 (26.9)										0.1762

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	64/76 (84.2)	49.08 (31.64, 66.51)	<0.0001	9.86 (3.95, 24.61)	<0.0001	9.40 (4.06, 21.76)	<0.0001	2.40 (1.54, 3.76)	0.0001	0.42 (0.27, 0.65)	
	Placebo(N=37)	13/37 (35.1)										0.6131

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	34/42 (81.0)	40.04 (16.31, 63.77)	0.0012	6.65 (2.03, 21.85)	0.0018	5.98 (2.01, 17.78)	0.0013	1.96 (1.16, 3.29)	0.0112	0.51 (0.30, 0.86)	
	Placebo(N=22)	9/22 (40.9)										0.6131

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	76/94 (80.9)	36.41 (19.85, 52.96)	<0.0001	5.28 (2.42, 11.54)	<0.0001	5.43 (2.52, 11.68)	<0.0001	1.82 (1.29, 2.56)	0.0006	0.55 (0.39, 0.77)	
	Placebo(N=45)	20/45 (44.4)										0.0138

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	22/24 (91.7)	77.38 (55.97, 98.79)	<0.0001	1.046E13 (1.046E13, 1.046E13)		25.48 (6.62, 98.14)	<0.0001				

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=14)	2/14 (14.3)										0.0138

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	73/84 (86.9)	51.19 (35.00, 67.38)	<0.0001	11.88 (4.85, 29.10)	<0.0001	11.15 (4.99, 24.90)	<0.0001	2.45 (1.62, 3.71)	<0.0001	0.41 (0.27, 0.62)	
	Placebo(N=42)	15/42 (35.7)										0.3655

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	25/34 (73.5)	32.35 (4.65, 60.05)	0.0172	4.27 (1.20, 15.22)	0.0253	3.88 (1.18, 12.80)	0.0257	1.80 (0.98, 3.33)	0.0594	0.55 (0.30, 1.02)	
	Placebo(N=17)	7/17 (41.2)										0.3655

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	49/59 (83.1)	48.57 (28.80, 68.34)	<0.0001	9.39 (3.36, 26.26)	<0.0001	8.79 (3.43, 22.50)	<0.0001	2.42 (1.44, 4.04)	0.0008	0.41 (0.25, 0.69)	
	Placebo(N=29)	10/29 (34.5)										

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	49/59 (83.1)	43.05 (23.08, 63.03)	<0.0001	7.56 (2.65, 21.54)	0.0002	7.20 (2.81, 18.45)	<0.0001	1.97 (1.26, 3.08)	0.0034	0.51 (0.32, 0.79)	
	Placebo(N=30)	12/30 (40.0)										

Subgruppenanalyse: Veränderung des POEM

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-14.3 (1.13)	(-16.5, -12.1)	-14.4 (7.19)	22.0 (6.00)	7.64 (7.104)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-7.8 (-11.21, -4.38)	-1.009 (-1.452,-0.567)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=30)	-6.5 (1.54)	(-9.5, -3.5)	-6.2 (10.16)	21.7 (4.04)	15.50 (9.228)	30/0					0.3863

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-13.0 (1.02)	(-15.0, -10.9)	-13.0 (6.65)	20.6 (5.03)	7.63 (6.069)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-9.7 (-12.60, -6.81)	-1.523 (-1.978,-1.068)	
	Placebo QW (N=29)	-3.3 (1.29)	(-5.8, -0.7)	-3.8 (7.23)	21.4 (5.58)	17.64 (7.724)	28/1					0.3863

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=63)	-13.9 (0.91)	(-15.7, -12.1)	-13.9 (6.85)	21.3 (5.69)	7.44 (6.336)	62/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-7.6 (-10.61, -4.51)	-1.059 (-1.487,-0.632)	
	Placebo QW (N=33)	-6.4 (1.28)	(-8.9, -3.9)	-6.0 (9.91)	21.1 (5.34)	15.15 (8.738)	32/1					0.2474

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=57)	-13.5 (1.06)	(-15.6, -11.4)	-13.4 (7.18)	21.3 (5.45)	7.95 (6.965)	54/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-10.1 (-13.42, -6.70)	-1.436 (-1.916,-0.956)	
	Placebo QW (N=26)	-3.5 (1.39)	(-6.2, -0.7)	-3.8 (7.29)	22.1 (4.11)	18.35 (8.045)	26/0					0.2474

Region (Nordamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=77)	-13.3 (0.79)	(-14.8, -11.7)	-13.1 (6.76)	20.8 (5.41)	7.73 (6.546)	76/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-9.1 (-11.83, -6.37)	-1.313 (-1.707,-0.919)	
	Placebo QW (N=37)	-4.2 (1.14)	(-6.4, -2.0)	-4.6 (8.93)	21.8 (4.68)	17.22 (8.528)	37/0					0.7559

Region (Europa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=43)	-14.6 (1.14)	(-16.8, -12.4)	-14.7 (7.19)	22.2 (5.76)	7.49 (6.701)	40/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-8.4 (-12.16, -4.54)	-1.153 (-1.679,-0.627)	
	Placebo QW (N=22)	-6.3 (1.57)	(-9.3, -3.2)	-5.7 (8.87)	21.1 (5.13)	15.40 (8.565)	21/1					0.7559

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=86)	-14.0 (0.74)	(-15.4, -12.5)	-13.6 (6.37)	20.0 (5.49)	6.32 (5.671)	83/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-9.5 (-12.01, -7.07)	-1.441 (-1.814,-1.068)	
	Placebo QW (N=42)	-4.5 (1.04)	(-6.5, -2.4)	-4.7 (8.88)	21.0 (4.28)	16.26 (8.676)	42/0					0.2850

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=34)	-13.3 (1.54)	(-16.3, -10.3)	-13.8 (8.33)	24.8 (4.08)	11.00 (7.575)	33/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0085	-6.6 (-11.50, -1.68)	-0.815 (-1.421,-0.208)	
	Placebo QW (N=17)	-6.7 (2.03)	(-10.7, -2.7)	-5.8 (8.98)	23.0 (5.85)	17.20 (8.311)	16/1					0.2850

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=61)	-14.0 (1.03)	(-16.0, -12.0)	-14.0 (7.23)	21.5 (5.97)	7.49 (7.014)	59/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-8.8 (-12.19, -5.32)	-1.135 (-1.580,-0.689)	
	Placebo QW (N=29)	-5.2 (1.46)	(-8.1, -2.4)	-5.4 (9.82)	21.7 (4.17)	16.33 (9.632)	28/1					0.8533

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=59)	-10.2 (2.33)	(-14.8, -5.6)	-13.2 (6.65)	21.1 (5.14)	7.91 (6.238)	57/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-8.5 (-11.27, -5.64)	-1.357 (-1.809,-0.906)	
	Placebo QW (N=30)	-1.7 (2.20)	(-6.1, 2.6)	-4.6 (7.96)	21.4 (5.45)	16.77 (7.445)	30/0					0.8533

Subgruppenanalyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-4.9 (0.42)	(-5.7, -4.1)	-4.9 (3.31)	7.2 (2.85)	2.25 (2.892)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.6 (-3.85, -1.31)	-0.903 (-1.348,-0.458)	
	Placebo QW (N=30)	-2.3 (0.58)	(-3.5, -1.2)	-2.0 (3.00)	6.6 (2.45)	4.65 (3.234)	30/0					0.5562

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-3.9 (0.44)	(-4.8, -3.0)	-4.1 (3.42)	6.4 (2.85)	2.30 (2.601)	59/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0021	-2.0 (-3.27, -0.73)	-0.716 (-1.171,-0.260)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=29)	-1.9 (0.57)	(-3.0, -0.8)	-1.8 (3.29)	5.9 (3.23)	4.13 (3.484)	28/1					0.5562

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=63)	-4.6 (0.36)	(-5.3, -3.9)	-4.7 (3.26)	7.1 (2.75)	2.38 (2.781)	62/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0025	-1.9 (-3.08, -0.66)	-0.666 (-1.099,-0.234)	
	Placebo QW (N=33)	-2.8 (0.51)	(-3.8, -1.8)	-2.4 (3.02)	6.4 (2.94)	3.99 (3.537)	32/1					0.2927

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=57)	-4.1 (0.42)	(-4.9, -3.3)	-4.3 (3.51)	6.5 (2.96)	2.15 (2.711)	55/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.7 (-4.01, -1.36)	-0.974 (-1.455,-0.494)	
	Placebo QW (N=26)	-1.4 (0.55)	(-2.5, -0.3)	-1.3 (3.21)	6.2 (2.81)	4.87 (3.051)	26/0					0.2927

Region (Nordamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=77)						77/0					
	Placebo QW (N=37)						37/0					.

Region (Europa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=43)	-5.1 (0.42)	(-5.9, -4.3)	-5.2 (2.96)	7.2 (2.70)	2.05 (2.534)	40/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-3.2 (-4.58, -1.77)	-1.189 (-1.717,-0.661)	
	Placebo QW (N=22)	-1.9 (0.58)	(-3.1, -0.8)	-1.5 (3.12)	6.4 (2.77)	4.89 (3.531)	21/1					.

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=86)	-4.3 (0.25)	(-4.8, -3.8)	-4.4 (3.11)	6.0 (2.81)	1.66 (1.937)	84/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-2.2 (-3.04, -1.35)	-0.966 (-1.338,-0.593)	
	Placebo QW (N=42)	-2.1 (0.36)	(-2.8, -1.4)	-1.8 (3.11)	5.5 (2.67)	3.76 (2.970)	42/0					0.8746

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=34)	-4.7 (0.71)	(-6.1, -3.3)	-4.9 (3.98)	8.8 (1.89)	3.83 (3.734)	33/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0494	-2.3 (-4.53, -0.01)	-0.606 (-1.211,-0.002)	
	Placebo QW (N=17)	-2.5 (0.93)	(-4.3, -0.6)	-2.3 (3.23)	8.2 (2.43)	5.90 (3.761)	16/1					0.8746

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=61)	-4.7 (0.34)	(-5.3, -4.0)	-4.7 (3.09)	6.8 (3.14)	2.11 (2.582)	59/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-3.0 (-4.09, -1.83)	-1.170 (-1.616,-0.724)	
	Placebo QW (N=29)	-1.7 (0.48)	(-2.6, -0.7)	-1.9 (2.70)	7.1 (2.34)	5.21 (3.195)	28/1					0.0801

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=59)	-2.7 (1.07)	(-4.8, -0.6)	-4.3 (3.66)	6.8 (2.56)	2.50 (2.930)	58/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0688	-1.3 (-2.63, 0.10)	-0.427 (-0.887,0.033)	
	Placebo QW (N=30)	-1.5 (1.02)	(-3.5, 0.6)	-1.9 (3.53)	5.5 (3.13)	3.56 (3.307)	30/0					0.0801

Subgruppenanalyse: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Anxiety 8a

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-15.1 (1.39)	(-17.8, -12.3)	-15.0 (13.59)	59.9 (14.16)	44.83 (10.085)	57/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0029	-6.4 (-10.54, -2.18)	-0.675 (-1.119,-0.231)	
	Placebo QW (N=30)	-8.7 (1.88)	(-12.4, -5.0)	-8.0 (10.82)	58.2 (13.74)	50.25 (12.252)	30/0					0.0387

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-14.0 (1.43)	(-16.8, -11.2)	-13.4 (11.04)	60.1 (13.08)	46.75 (11.192)	59/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.5473	-1.3 (-5.38, 2.85)	-0.145 (-0.618,0.328)	
	Placebo QW (N=29)	-12.7 (1.80)	(-16.3, -9.2)	-10.3 (8.77)	54.9 (11.18)	44.56 (10.370)	27/1					0.0387

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=63)	-14.0 (1.31)	(-16.6, -11.4)	-14.6 (13.61)	60.4 (13.81)	45.86 (11.435)	61/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.1610	-3.1 (-7.54, 1.25)	-0.311 (-0.747,0.124)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=33)	-10.9 (1.84)	(-14.5, -7.2)	-9.9 (8.05)	57.3 (12.76)	47.39 (12.581)	31/1					0.7814

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=57)	-13.3 (1.33)	(-15.9, -10.7)	-13.9 (10.98)	59.6 (13.41)	45.64 (9.778)	55/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0670	-4.0 (-8.19, 0.28)	-0.457 (-0.946,0.032)	
	Placebo QW (N=26)	-9.3 (1.72)	(-12.7, -6.0)	-7.9 (11.83)	55.7 (12.54)	47.85 (10.894)	26/0					0.7814

Region (Nordamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=77)						77/0					
	Placebo QW (N=37)						37/0					.

Region (Europa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=43)	-16.3 (1.75)	(-19.8, -12.9)	-16.6 (13.27)	64.3 (11.35)	47.65 (10.068)	39/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.1653	-4.2 (-10.05, 1.72)	-0.381 (-0.918,0.157)	
	Placebo QW (N=22)	-12.2 (2.45)	(-17.0, -7.4)	-11.0 (12.10)	62.1 (12.91)	51.11 (14.144)	20/1					.

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=96)	-12.9 (0.95)	(-14.8, -11.1)	-13.7 (12.19)	58.2 (13.95)	44.56 (10.287)	93/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0112	-4.1 (-7.34, -0.94)	-0.466 (-0.827,-0.106)	
	Placebo QW (N=45)	-8.8 (1.36)	(-11.5, -6.1)	-7.9 (9.13)	55.1 (12.69)	47.22 (12.001)	44/0					0.2988

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=24)	-15.7 (2.65)	(-20.9, -10.5)	-16.3 (12.99)	67.0 (9.22)	50.65 (10.903)	23/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.9536	0.2 (-8.02, 8.52)	0.022 (-0.726,0.770)	
	Placebo QW (N=14)	-16.0 (3.28)	(-22.4, -9.5)	-12.9 (11.47)	61.2 (11.44)	48.34 (10.762)	13/1					0.2988

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=86)	-12.9 (0.98)	(-14.8, -11.0)	-13.6 (11.17)	57.7 (13.16)	44.12 (9.927)	83/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0046	-4.7 (-7.92, -1.44)	-0.546 (-0.923,-0.168)	
	Placebo QW (N=42)	-8.2 (1.37)	(-10.9, -5.5)	-7.2 (9.14)	54.2 (12.56)	46.98 (12.201)	41/0					0.1955

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=34)	-15.4 (2.08)	(-19.5, -11.3)	-15.7 (14.97)	65.7 (13.09)	49.96 (11.382)	33/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.9810	-0.1 (-6.69, 6.53)	-0.007 (-0.613,0.598)	
	Placebo QW (N=17)	-15.3 (2.75)	(-20.7, -9.9)	-13.7 (10.33)	62.5 (10.85)	48.78 (10.431)	16/1					0.1955

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=61)	-14.4 (1.37)	(-17.0, -11.7)	-14.9 (12.46)	60.3 (13.63)	45.41 (11.514)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0266	-5.1 (-9.64, -0.59)	-0.505 (-0.952,-0.059)	
	Placebo QW (N=29)	-9.2 (1.91)	(-13.0, -5.5)	-9.3 (11.98)	59.6 (14.26)	50.23 (13.064)	28/1					0.2529

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=59)	-13.3 (3.13)	(-19.5, -7.2)	-13.6 (12.32)	59.7 (13.62)	46.14 (9.757)	58/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.4265	-1.6 (-5.45, 2.31)	-0.188 (-0.653,0.276)	
	Placebo QW (N=30)	-11.8 (3.02)	(-17.7, -5.8)	-8.7 (7.43)	53.6 (10.03)	44.98 (9.859)	29/0					0.2529

Subgruppenanalyse: Veränderung des PROMIS Parent-Proxy Depression 6a

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-14.9 (1.27)	(-17.4, -12.4)	-14.1 (12.72)	57.9 (13.58)	43.78 (9.159)	57/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0007	-6.6 (-10.42, -2.79)	-0.770 (-1.214,-0.326)	
	Placebo QW (N=30)	-8.3 (1.71)	(-11.6, -4.9)	-6.2 (10.91)	55.8 (12.91)	49.66 (11.312)	30/0					0.2119

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-13.5 (1.27)	(-16.0, -11.0)	-13.6 (10.69)	58.4 (12.13)	44.73 (9.619)	59/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0410	-3.9 (-7.59, -0.16)	-0.495 (-0.969,-0.020)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=29)	-9.6 (1.63)	(-12.8, -6.4)	-6.6 (9.07)	52.5 (13.63)	45.88 (10.411)	27/1					0.2119

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=63)	-12.8 (1.21)	(-15.2, -10.5)	-13.5 (12.67)	58.2 (12.83)	44.69 (10.029)	61/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0362	-4.3 (-8.38, -0.28)	-0.465 (-0.899,-0.030)	
	Placebo QW (N=33)	-8.5 (1.70)	(-11.8, -5.2)	-7.6 (10.16)	55.2 (12.93)	47.64 (11.415)	31/1					0.4807

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=57)	-13.4 (1.17)	(-15.7, -11.1)	-14.3 (10.70)	58.0 (12.92)	43.73 (8.582)	55/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0006	-6.5 (-10.17, -2.79)	-0.865 (-1.358,-0.372)	
	Placebo QW (N=26)	-6.9 (1.49)	(-9.8, -4.0)	-4.9 (9.70)	53.0 (13.80)	48.11 (10.628)	26/0					0.4807

Region (Nordamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=77)						77/0					
	Placebo QW (N=37)						37/0					.

Region (Europa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=43)	-15.5 (1.49)	(-18.4, -12.6)	-15.8 (10.96)	62.5 (9.99)	46.77 (9.422)	39/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0385	-5.3 (-10.28, -0.28)	-0.570 (-1.110,-0.030)	
	Placebo QW (N=22)	-10.2 (2.09)	(-14.3, -6.1)	-8.9 (11.01)	59.8 (15.20)	50.89 (13.246)	20/1					.

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=96)	-12.1 (0.91)	(-13.9, -10.4)	-13.0 (11.77)	56.5 (13.20)	43.52 (9.433)	93/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0065	-4.3 (-7.34, -1.19)	-0.501 (-0.862,-0.140)	
	Placebo QW (N=45)	-7.9 (1.31)	(-10.4, -5.3)	-6.8 (10.03)	53.2 (12.32)	46.37 (11.221)	44/0					0.2575

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=24)	-16.4 (1.92)	(-20.2, -12.7)	-17.2 (11.01)	64.4 (8.95)	47.12 (8.629)	23/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0055	-8.6 (-14.61, -2.52)	-1.061 (-1.811,-0.312)	
	Placebo QW (N=14)	-7.8 (2.42)	(-12.6, -3.1)	-4.9 (9.87)	57.6 (15.88)	52.63 (9.093)	13/1					0.2575

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=86)	-12.7 (0.90)	(-14.5, -10.9)	-13.7 (11.31)	56.3 (12.74)	42.53 (8.111)	83/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-6.0 (-8.96, -2.96)	-0.753 (-1.133,-0.374)	
	Placebo QW (N=42)	-6.8 (1.26)	(-9.2, -4.3)	-5.1 (9.62)	51.9 (11.69)	46.82 (11.154)	41/0					0.3158

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=34)	-13.2 (1.85)	(-16.8, -9.6)	-14.3 (12.82)	62.8 (11.94)	48.56 (10.910)	33/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.3345	-2.9 (-8.74, 2.97)	-0.298 (-0.903,0.307)	
	Placebo QW (N=17)	-10.3 (2.42)	(-15.0, -5.6)	-9.3 (10.32)	59.7 (15.44)	50.47 (10.588)	16/1					0.3158

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=61)	-13.4 (1.09)	(-15.5, -11.2)	-14.5 (11.30)	58.7 (13.12)	44.26 (9.512)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0001	-7.0 (-10.58, -3.40)	-0.877 (-1.327,-0.427)	
	Placebo QW (N=29)	-6.4 (1.51)	(-9.3, -3.4)	-5.7 (9.93)	55.8 (14.14)	50.09 (11.177)	28/1					0.2239

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=59)	-14.9 (3.09)	(-21.0, -8.9)	-13.3 (12.20)	57.5 (12.59)	44.20 (9.266)	58/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0715	-3.6 (-7.54, 0.32)	-0.422 (-0.882,0.037)	
	Placebo QW (N=30)	-11.3 (3.00)	(-17.2, -5.5)	-7.0 (10.09)	52.7 (12.36)	45.65 (10.538)	29/0					0.2239

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einem CDLQI von 0 oder 1

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	19 (31.7)	28.33 (14.92, 41.74)	0.0020	14.26 (1.79, 113.73)	0.0121	5.06 (1.77, 14.43)	0.0024	9.74 (1.37, 69.34)	0.0230	0.10 (0.01, 0.73)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=30)	1 (3.3)										0.8699

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	17 (28.3)	24.89 (11.69, 38.08)	0.0165	10.26 (1.28, 82.16)	0.0283	4.60 (1.53, 13.77)	0.0065	7.63 (1.06, 54.93)	0.0436	0.13 (0.02, 0.94)	
	Placebo(N=29)	1 (3.4)										0.8699

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	21 (33.3)	27.27 (13.07, 41.48)	0.0026	8.41 (1.80, 39.17)	0.0067	4.40 (1.65, 11.74)	0.0031	5.69 (1.42, 22.78)	0.0140	0.18 (0.04, 0.70)	
	Placebo(N=33)	2 (6.1)										0.1726

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	15 (26.3)	26.32 (14.88, 37.75)	0.0046	2.743E11 (2.743E11, 2.743E11)		5.79 (1.75, 19.18)	0.0041	13.91 (0.79, 244.47)	0.0091	0.07 (0.00, 1.26)	
	Placebo(N=26)	0										0.1726

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	25 (32.5)	27.06 (14.32, 39.81)	0.0014	8.69 (1.92, 39.31)	0.0050	4.41 (1.76, 11.05)	0.0015	6.08 (1.52, 24.24)	0.0106	0.16 (0.04, 0.66)	
	Placebo(N=37)	2 (5.4)										0.2204

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	11 (25.6)	25.58 (12.54, 38.62)	0.0099	2.676E11 (2.676E11, 2.676E11)		6.00 (1.54, 23.36)	0.0098	11.56 (0.71, 187.43)	0.0193	0.09 (0.01, 1.40)	
	Placebo(N=22)	0										0.2204

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	32 (33.3)	28.89 (17.70, 40.08)	0.0002	11.21 (2.53, 49.58)	0.0014	4.79 (2.10, 10.94)	0.0002	7.53 (1.89, 29.96)	0.0042	0.13 (0.03, 0.53)	
	Placebo(N=45)	2 (4.4)										0.4623

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	4 (16.7)	16.67 (1.76, 31.58)	0.1465	1.499E11 (1.499E11, 1.499E11)		5.60 (0.67, 46.63)	0.1110	4.60 (0.23, 91.71)	0.2732	0.22 (0.01, 4.33)	
	Placebo(N=14)	0										0.4623

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	31 (36.0)	33.67 (22.52, 44.81)	<0.0001	24.86 (3.23, 191.25)	0.0020	5.94 (2.54, 13.88)	<0.0001	15.38 (2.18, 108.62)	0.0061	0.07 (0.01, 0.46)	
	Placebo(N=42)	1 (2.4)										0.2187

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	5 (14.7)	8.82 (-7.51, 25.16)	0.4567	2.93 (0.30, 28.42)	0.3546	2.30 (0.38, 13.77)	0.3613	2.63 (0.32, 21.38)	0.3667	0.38 (0.05, 3.10)	
	Placebo(N=17)	1 (5.9)										0.2187

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	20 (32.8)	29.34 (15.82, 42.86)	0.0021	14.31 (1.80, 114.04)	0.0120	5.06 (1.79, 14.31)	0.0022	9.43 (1.33, 66.59)	0.0245	0.11 (0.02, 0.75)	
	Placebo(N=29)	1 (3.4)										0.8685

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	16 (27.1)	23.79 (10.75, 36.82)	0.0095	10.34 (1.29, 82.64)	0.0276	4.58 (1.51, 13.93)	0.0073	7.78 (1.09, 55.73)	0.0412	0.13 (0.02, 0.92)	
	Placebo(N=30)	1 (3.3)										0.8685

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI um ≥ 6 Punkte

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	47/55 (85.5)	28.31 (7.75, 48.87)	0.0035	5.00 (1.66, 15.08)	0.0043	4.61 (1.60, 13.29)	0.0046	1.52 (1.09, 2.13)	0.0140	0.66 (0.47, 0.92)	
	Placebo(N=30)	16/28 (57.1)										0.5598

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=60)	42/54 (77.8)	35.47 (13.48, 57.46)	0.0039	4.66 (1.68, 12.93)	0.0031	4.79 (1.79, 12.80)	0.0018	1.83 (1.14, 2.95)	0.0129	0.55 (0.34, 0.88)	
	Placebo(N=29)	11/26 (42.3)										0.5598

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=63)	44/58 (75.9)	22.53 (1.55, 43.50)	0.0353	2.76 (1.07, 7.10)	0.0351	2.79 (1.09, 7.15)	0.0325	1.44 (1.00, 2.06)	0.0497	0.70 (0.48, 1.00)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=33)	16/30 (53.3)										0.3244

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=57)	45/51 (88.2)	42.40 (20.59, 64.21)	<0.0001	10.36 (2.94, 36.50)	0.0003	9.13 (3.02, 27.66)	<0.0001	1.90 (1.22, 2.97)	0.0049	0.53 (0.34, 0.82)	
	Placebo(N=26)	11/24 (45.8)										0.3244

Region (Nordamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=77)	56/68 (82.4)	27.81 (8.55, 47.06)	0.0028	4.04 (1.58, 10.33)	0.0035	4.08 (1.60, 10.39)	0.0032	1.53 (1.10, 2.12)	0.0111	0.66 (0.47, 0.91)	
	Placebo(N=37)	18/33 (54.5)										0.5165

Region (Europa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=43)	33/41 (80.5)	37.63 (13.24, 62.03)	0.0029	5.66 (1.76, 18.27)	0.0037	5.44 (1.78, 16.61)	0.0029	1.87 (1.12, 3.14)	0.0174	0.53 (0.32, 0.90)	
	Placebo(N=22)	9/21 (42.9)										0.5165

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=96)	71/86 (82.6)	32.56 (15.11, 50.01)	0.0001	4.99 (2.14, 11.67)	0.0002	5.00 (2.17, 11.52)	0.0002	1.66 (1.21, 2.29)	0.0019	0.60 (0.44, 0.83)	
	Placebo(N=45)	20/40 (50.0)										0.7724

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=24)	18/23 (78.3)	28.26 (-2.89, 59.41)	0.1146	3.45 (0.79, 14.98)	0.0989	3.51 (0.86, 14.22)	0.0790	1.54 (0.84, 2.81)	0.1600	0.65 (0.36, 1.19)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo(N=14)	7/14 (50.0)										0.7724

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=86)	61/75 (81.3)	31.33 (13.15, 49.51)	0.0004	4.84 (1.99, 11.81)	0.0005	4.49 (1.91, 10.55)	0.0006	1.64 (1.18, 2.29)	0.0033	0.61 (0.44, 0.85)	
	Placebo(N=42)	19/38 (50.0)										0.9271

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=34)	28/34 (82.4)	32.35 (4.70, 60.00)	0.0340	4.70 (1.23, 18.04)	0.0239	4.82 (1.30, 17.86)	0.0186	1.69 (1.00, 2.84)	0.0489	0.59 (0.35, 1.00)	
	Placebo(N=17)	8/16 (50.0)										0.9271

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=61)	48/55 (87.3)	30.13 (9.79, 50.47)	0.0023	5.15 (1.73, 15.33)	0.0033	5.40 (1.84, 15.85)	0.0021	1.53 (1.09, 2.14)	0.0138	0.66 (0.47, 0.92)	
	Placebo(N=29)	16/28 (57.1)										

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W(N=59)	41/54 (75.9)	33.62 (11.47, 55.77)	0.0070	4.04 (1.44, 11.32)	0.0079	4.30 (1.62, 11.40)	0.0033	1.68 (1.05, 2.69)	0.0296	0.59 (0.37, 0.95)	
	Placebo(N=30)	11/26 (42.3)										

Subgruppenanalyse: Veränderung des CDLQI

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-12.8 (0.74)	(-14.3, -11.4)	-12.8 (7.28)	17.3 (7.93)	4.55 (4.650)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.9 (-8.19, -3.71)	-1.178 (-1.622,-0.734)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=30)	-6.9 (1.01)	(-8.8, -4.9)	-6.0 (6.42)	16.1 (6.47)	10.03 (7.093)	30/0					0.5646

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=60)	-9.6 (0.90)	(-11.3, -7.8)	-10.2 (7.60)	15.4 (7.64)	5.15 (5.545)	58/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.1 (-7.66, -2.59)	-0.933 (-1.394,-0.471)	
	Placebo QW (N=29)	-4.5 (1.15)	(-6.7, -2.2)	-3.9 (5.19)	13.5 (7.24)	9.59 (7.356)	27/2					0.5646

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=63)	-10.8 (0.74)	(-12.3, -9.4)	-11.3 (7.65)	16.7 (8.13)	5.38 (5.963)	62/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0003	-4.6 (-7.09, -2.11)	-0.801 (-1.234,-0.367)	
	Placebo QW (N=33)	-6.2 (1.04)	(-8.3, -4.2)	-5.4 (5.99)	14.4 (6.98)	9.01 (7.493)	31/2					0.1528

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=57)	-11.3 (0.72)	(-12.7, -9.9)	-11.8 (7.47)	16.0 (7.50)	4.19 (3.757)	54/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-6.8 (-9.01, -4.54)	-1.467 (-1.952,-0.983)	
	Placebo QW (N=26)	-4.6 (0.91)	(-6.4, -2.8)	-4.3 (5.96)	15.3 (6.95)	11.00 (6.794)	26/0					0.1528

Region (Nordamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=77)	-10.5 (0.59)	(-11.7, -9.4)	-10.8 (7.75)	15.3 (8.17)	4.47 (5.387)	76/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-4.8 (-6.81, -2.77)	-0.933 (-1.326,-0.539)	
	Placebo QW (N=37)	-5.7 (0.85)	(-7.4, -4.1)	-5.1 (5.71)	13.9 (6.64)	8.78 (6.430)	37/0					0.2348

Region (Europa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=43)	-12.5 (0.87)	(-14.2, -10.8)	-12.9 (7.03)	18.3 (6.77)	5.44 (4.380)	40/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-6.9 (-9.87, -3.99)	-1.252 (-1.783,-0.721)	
	Placebo QW (N=22)	-5.5 (1.22)	(-7.9, -3.1)	-4.7 (6.34)	16.3 (7.28)	11.60 (8.124)	20/2					0.2348

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=96)	-10.4 (0.57)	(-11.6, -9.3)	-10.7 (7.39)	15.3 (7.47)	4.63 (4.958)	93/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.0 (-6.92, -3.11)	-0.936 (-1.292,-0.580)	
	Placebo QW (N=45)	-5.4 (0.81)	(-7.0, -3.8)	-5.0 (6.45)	14.3 (7.17)	9.29 (7.543)	45/0					0.2607

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=24)	-13.7 (1.22)	(-16.0, -11.3)	-14.8 (7.33)	20.5 (7.95)	5.68 (5.566)	23/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0002	-7.1 (-10.84, -3.40)	-1.428 (-2.173,-0.682)	
	Placebo QW (N=14)	-6.5 (1.51)	(-9.5, -3.6)	-4.6 (3.63)	16.3 (6.06)	11.66 (5.754)	12/2					0.2607

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=86)	-9.8 (0.51)	(-10.8, -8.8)	-10.2 (6.74)	13.9 (7.06)	3.75 (3.930)	84/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.0 (-6.73, -3.36)	-1.112 (-1.484,-0.741)	
	Placebo QW (N=42)	-4.8 (0.71)	(-6.2, -3.4)	-4.5 (5.67)	13.0 (6.16)	8.50 (6.660)	42/0					0.4929

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=34)	-14.1 (1.35)	(-16.7, -11.4)	-14.9 (8.46)	22.5 (6.16)	7.58 (6.472)	32/2	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	0.0037	-6.4 (-10.77, -2.08)	-0.923 (-1.548,-0.299)	
	Placebo QW (N=17)	-7.6 (1.80)	(-11.1, -4.1)	-6.2 (6.63)	19.3 (6.81)	13.11 (7.547)	15/2					0.4929

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=61)	-11.8 (0.75)	(-13.3, -10.3)	-12.0 (7.88)	16.9 (8.06)	4.87 (5.273)	58/3	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-6.1 (-8.59, -3.51)	-1.080 (-1.534,-0.627)	
	Placebo QW (N=29)	-5.8 (1.07)	(-7.9, -3.7)	-5.8 (6.54)	16.7 (6.11)	10.86 (7.225)	27/2					0.5746

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg Q4W (N=59)	-10.5 (1.94)	(-14.3, -6.7)	-11.0 (7.16)	15.8 (7.58)	4.81 (4.902)	58/1	Dupilumab 300 mg Q4W vs Placebo	<0.0001	-5.2 (-7.53, -2.96)	-1.049 (-1.506,-0.591)	
	Placebo QW (N=30)	-5.2 (1.83)	(-8.8, -1.6)	-4.1 (5.32)	13.0 (7.27)	8.90 (7.150)	30/0					0.5746

Subgruppenanalyse: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=6-<9]	22/30 (73.3)	40/59 (67.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.77 (0.28, 2.06)
P-value for Odds Ratio		0.5931
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.77 (0.30 to 2.00)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5933
Risk Ratio (95% CI)		0.92 (0.70, 1.23)
P-value for Risk Ratio		0.5819
1/RR (95% CI)		1.08 (0.82, 1.43)
Risk Difference (95% CI)		-5.54 (-25.63, 14.56)
P-value for Risk Difference		0.5853
Heterogeneity p-value of RR	0.5817	

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=9-<12]	22/29 (75.9)	37/59 (62.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.54 (0.19, 1.48)
P-value for Odds Ratio		0.2242
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.56 (0.22 to 1.42)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2200
Risk Ratio (95% CI)		0.83 (0.62, 1.10)
P-value for Risk Ratio		0.1930

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
1/RR (95% CI)		1.21 (0.91, 1.61)
Risk Difference (95% CI)		-13.15 (-33.30, 7.00)
P-value for Risk Difference		0.1981
Heterogeneity p-value of RR	0.5817	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Sex: Female]	25/33 (75.8)	40/62 (64.5)
Odds Ratio (95% CI)		0.58 (0.22, 1.52)
P-value for Odds Ratio		0.2672
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.60 (0.24 to 1.48)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2642
Risk Ratio (95% CI)		0.85 (0.65, 1.12)
P-value for Risk Ratio		0.2415
1/RR (95% CI)		1.17 (0.90, 1.54)
Risk Difference (95% CI)		-11.24 (-30.35, 7.87)
P-value for Risk Difference		0.2457
Heterogeneity p-value of RR	0.7694	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Sex: Male]	19/26 (73.1)	37/56 (66.1)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.72 (0.25, 2.04)
P-value for Odds Ratio		0.5285
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.73 (0.27 to 1.96)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5284
Risk Ratio (95% CI)		0.90 (0.67, 1.23)
P-value for Risk Ratio		0.5114
1/RR (95% CI)		1.11 (0.82, 1.50)
Risk Difference (95% CI)		-7.01 (-28.41, 14.40)
P-value for Risk Difference		0.5167
Heterogeneity p-value of RR	0.7694	

Region (Nordamerika)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Region: North America]	24/37 (64.9)	45/77 (58.4)
Odds Ratio (95% CI)		0.76 (0.33, 1.73)
P-value for Odds Ratio		0.5131
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.77 (0.34 to 1.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5131
Risk Ratio (95% CI)		0.90 (0.66, 1.22)
P-value for Risk Ratio		0.5011
1/RR (95% CI)		1.11 (0.82, 1.51)
Risk Difference (95% CI)		-6.42 (-25.55, 12.70)
P-value for Risk Difference		0.5071
Heterogeneity p-value of RR	0.7966	

Region (Europa)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Region: Europe]	20/22 (90.9)	32/41 (78.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.36 (0.07, 1.88)
P-value for Odds Ratio		0.2187
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.42 (0.11 to 1.61)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2035
Risk Ratio (95% CI)		0.86 (0.69, 1.06)
P-value for Risk Ratio		0.1583
1/RR (95% CI)		1.16 (0.94, 1.44)
Risk Difference (95% CI)		-12.86 (-30.67, 4.95)
P-value for Risk Difference		0.1539
Heterogeneity p-value of RR	0.7966	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (EASI<=50.0)]	33/45 (73.3)	63/95 (66.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.72 (0.32, 1.58)
P-value for Odds Ratio		0.4060
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.72 (0.34 to 1.55)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4052
Risk Ratio (95% CI)		0.90 (0.72, 1.14)
P-value for Risk Ratio		0.3869
1/RR (95% CI)		1.11 (0.88, 1.39)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Risk Difference (95% CI)		-7.02 (-23.20, 9.16)
P-value for Risk Difference		0.3926
Heterogeneity p-value of RR	0.5323	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Very severe (EASI>50.0)]	11/14 (78.6)	14/23 (60.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.42 (0.09, 2.06)
P-value for Odds Ratio		0.2785
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.46 (0.11 to 1.85)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2712
Risk Ratio (95% CI)		0.77 (0.50, 1.21)
P-value for Risk Ratio		0.2491
1/RR (95% CI)		1.29 (0.83, 2.01)
Risk Difference (95% CI)		-17.70 (-48.07, 12.67)
P-value for Risk Difference		0.2447
Heterogeneity p-value of RR	0.5323	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Severe pruritus (<9)]	32/42 (76.2)	56/84 (66.7)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.63 (0.27, 1.46)
P-value for Odds Ratio		0.2764
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.64 (0.29 to 1.43)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2741
Risk Ratio (95% CI)		0.87 (0.70, 1.10)
P-value for Risk Ratio		0.2508
1/RR (95% CI)		1.14 (0.91, 1.44)
Risk Difference (95% CI)		-9.52 (-26.04, 6.99)
P-value for Risk Difference		0.2560
Heterogeneity p-value of RR	1.0000	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Very severe pruritus (>=9)]	12/17 (70.6)	21/34 (61.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.67 (0.19, 2.43)
P-value for Odds Ratio		0.5382
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.68 (0.20 to 2.29)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5383
Risk Ratio (95% CI)		0.87 (0.58, 1.33)
P-value for Risk Ratio		0.5212
1/RR (95% CI)		1.14 (0.75, 1.73)
Risk Difference (95% CI)		-8.82 (-36.64, 18.99)
P-value for Risk Difference		0.5268

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	1.0000	

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): <30 kg]	20/29 (69.0)	40/60 (66.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.90 (0.34, 2.36)
P-value for Odds Ratio		0.8288
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.90 (0.35 to 2.31)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8293
Risk Ratio (95% CI)		0.97 (0.71, 1.31)
P-value for Risk Ratio		0.8268
1/RR (95% CI)		1.03 (0.76, 1.41)
Risk Difference (95% CI)		-2.30 (-23.22, 18.63)
P-value for Risk Difference		0.8277
Heterogeneity p-value of RR	0.3434	

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with any TEAE, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): >=30 kg]	24/30 (80.0)	37/58 (63.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.44 (0.15, 1.27)
P-value for Odds Ratio		0.1269

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.47 (0.18 to 1.22)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1202
Risk Ratio (95% CI)		0.80 (0.61, 1.04)
P-value for Risk Ratio		0.0962
1/RR (95% CI)		1.25 (0.96, 1.64)
Risk Difference (95% CI)		-16.21 (-35.39, 2.98)
P-value for Risk Difference		0.0968
Heterogeneity p-value of RR	0.3434	

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=6-<9]	21/30 (70.0)	40/59 (67.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.90 (0.34, 2.37)
P-value for Odds Ratio		0.8329
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.90 (0.35 to 2.32)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8333
Risk Ratio (95% CI)		0.97 (0.72, 1.30)
P-value for Risk Ratio		0.8310
1/RR (95% CI)		1.03 (0.77, 1.39)
Risk Difference (95% CI)		-2.20 (-22.76, 18.36)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.8318
Heterogeneity p-value of RR	0.6002	

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=9-<12]	21/29 (72.4)	37/59 (62.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.64 (0.24, 1.71)
P-value for Odds Ratio		0.3710
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.65 (0.26 to 1.66)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3695
Risk Ratio (95% CI)		0.87 (0.64, 1.17)
P-value for Risk Ratio		0.3478
1/RR (95% CI)		1.15 (0.85, 1.56)
Risk Difference (95% CI)		-9.70 (-30.41, 11.01)
P-value for Risk Difference		0.3543
Heterogeneity p-value of RR	0.6002	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Sex: Female]	23/33 (69.7)	40/62 (64.5)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.79 (0.32, 1.98)
P-value for Odds Ratio		0.6125
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.79 (0.33 to 1.93)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6128
Risk Ratio (95% CI)		0.93 (0.69, 1.24)
P-value for Risk Ratio		0.6041
1/RR (95% CI)		1.08 (0.80, 1.45)
Risk Difference (95% CI)		-5.18 (-25.13, 14.77)
P-value for Risk Difference		0.6073
Heterogeneity p-value of RR	0.9121	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Sex: Male]	19/26 (73.1)	37/56 (66.1)
Odds Ratio (95% CI)		0.72 (0.25, 2.04)
P-value for Odds Ratio		0.5285
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.73 (0.27 to 1.96)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5284
Risk Ratio (95% CI)		0.90 (0.67, 1.23)
P-value for Risk Ratio		0.5114
1/RR (95% CI)		1.11 (0.82, 1.50)
Risk Difference (95% CI)		-7.01 (-28.41, 14.40)
P-value for Risk Difference		0.5167

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.9121	

Region (Nordamerika)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Region: North America]	24/37 (64.9)	45/77 (58.4)
Odds Ratio (95% CI)		0.76 (0.33, 1.73)
P-value for Odds Ratio		0.5131
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.77 (0.34 to 1.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5131
Risk Ratio (95% CI)		0.90 (0.66, 1.22)
P-value for Risk Ratio		0.5011
1/RR (95% CI)		1.11 (0.82, 1.51)
Risk Difference (95% CI)		-6.42 (-25.55, 12.70)
P-value for Risk Difference		0.5071
Heterogeneity p-value of RR	0.7776	

Region (Europa)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Region: Europe]	18/22 (81.8)	32/41 (78.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.79 (0.21, 3.01)
P-value for Odds Ratio		0.7261

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.80 (0.22 to 2.84)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7266
Risk Ratio (95% CI)		0.95 (0.74, 1.24)
P-value for Risk Ratio		0.7185
1/RR (95% CI)		1.05 (0.81, 1.36)
Risk Difference (95% CI)		-3.77 (-24.68, 17.15)
P-value for Risk Difference		0.7198
Heterogeneity p-value of RR	0.7776	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (EASI<=50.0)]	32/45 (71.1)	63/95 (66.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.80 (0.37, 1.74)
P-value for Odds Ratio		0.5717
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.80 (0.38 to 1.71)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5718
Risk Ratio (95% CI)		0.93 (0.74, 1.18)
P-value for Risk Ratio		0.5613
1/RR (95% CI)		1.07 (0.85, 1.36)
Risk Difference (95% CI)		-4.80 (-21.24, 11.65)
P-value for Risk Difference		0.5651

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.7364	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Very severe (EASI>50.0)]	10/14 (71.4)	14/23 (60.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.62 (0.14, 2.74)
P-value for Odds Ratio		0.5198
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.64 (0.16 to 2.51)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5198
Risk Ratio (95% CI)		0.85 (0.53, 1.38)
P-value for Risk Ratio		0.5055
1/RR (95% CI)		1.17 (0.72, 1.90)
Risk Difference (95% CI)		-10.56 (-42.61, 21.50)
P-value for Risk Difference		0.5081
Heterogeneity p-value of RR	0.7364	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Severe pruritus (<9)]	31/42 (73.8)	56/84 (66.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.71 (0.31, 1.63)
P-value for Odds Ratio		0.4162

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.72 (0.32 to 1.59)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4155
Risk Ratio (95% CI)		0.90 (0.71, 1.15)
P-value for Risk Ratio		0.3980
1/RR (95% CI)		1.11 (0.87, 1.40)
Risk Difference (95% CI)		-7.14 (-23.99, 9.71)
P-value for Risk Difference		0.4031
Heterogeneity p-value of RR	0.8269	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Very severe pruritus (>=9)]	11/17 (64.7)	21/34 (61.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.88 (0.25, 3.05)
P-value for Odds Ratio		0.8386
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.88 (0.27 to 2.91)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8393
Risk Ratio (95% CI)		0.95 (0.61, 1.50)
P-value for Risk Ratio		0.8365
1/RR (95% CI)		1.05 (0.67, 1.64)
Risk Difference (95% CI)		-2.94 (-31.63, 25.75)
P-value for Risk Difference		0.8376

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.8269	

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): <30 kg]	19/29 (65.5)	40/60 (66.7)
Odds Ratio (95% CI)		1.05 (0.41, 2.72)
P-value for Odds Ratio		0.9146
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.05 (0.41 to 2.67)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9149
Risk Ratio (95% CI)		1.02 (0.74, 1.41)
P-value for Risk Ratio		0.9151
1/RR (95% CI)		0.98 (0.71, 1.36)
Risk Difference (95% CI)		1.15 (-20.16, 22.46)
P-value for Risk Difference		0.9149
Heterogeneity p-value of RR	0.3463	

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Patients with TEAE by maximal intensity-Mild/Moderate, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): >=30 kg]	23/30 (76.7)	37/58 (63.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.54 (0.19, 1.48)
P-value for Odds Ratio		0.2258
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.56 (0.22 to 1.43)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2217
Risk Ratio (95% CI)		0.83 (0.63, 1.10)

	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.1964
1/RR (95% CI)		1.20 (0.91, 1.59)
Risk Difference (95% CI)		-12.87 (-32.70, 6.95)
P-value for Risk Difference		0.2002
Heterogeneity p-value of RR	0.3463	

Subgruppenanalyse: SOC: Erkrankung des Nervensystems

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=6-<9]	3/30 (10.0)	2/59 (3.4)
Odds Ratio (95% CI)		0.32 (0.05, 2.06)
P-value for Odds Ratio		0.2245
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.29 (0.04 to 1.94)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2030
Risk Ratio (95% CI)		0.34 (0.06, 1.97)
P-value for Risk Ratio		0.2248
Heterogeneity p-value of RR	0.9748	
1/RR (95% CI)		2.95 (0.51, 17.13)
Risk Difference (95% CI)		-6.61 (-18.46, 5.24)
P-value for Risk Difference		0.2706

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=9-<12]	6/29 (20.7)	4/59 (6.8)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.28 (0.07, 1.10)
P-value for Odds Ratio		0.0682
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.26 (0.06 to 1.03)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0547
Risk Ratio (95% CI)		0.33 (0.10, 1.09)
P-value for Risk Ratio		0.0683
Heterogeneity p-value of RR	0.9748	
1/RR (95% CI)		3.05 (0.92, 10.15)
Risk Difference (95% CI)		-13.91 (-30.22, 2.40)
P-value for Risk Difference		0.0936

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Sex: Female]	6/33 (18.2)	3/62 (4.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.23 (0.05, 1.00)
P-value for Odds Ratio		0.0505
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.21 (0.05 to 0.90)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0354
Risk Ratio (95% CI)		0.27 (0.07, 1.01)
P-value for Risk Ratio		0.0523
Heterogeneity p-value of RR	0.5879	
1/RR (95% CI)		3.76 (0.99, 14.31)
Risk Difference (95% CI)		-13.34 (-27.73, 1.05)
P-value for Risk Difference		0.0687

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Sex: Male]	3/26 (11.5)	3/56 (5.4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.43 (0.08, 2.37)
P-value for Odds Ratio		0.3312
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.41 (0.07 to 2.40)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3202
Risk Ratio (95% CI)		0.46 (0.10, 2.20)
P-value for Risk Ratio		0.3290
Heterogeneity p-value of RR	0.5879	
1/RR (95% CI)		2.15 (0.46, 10.20)
Risk Difference (95% CI)		-6.18 (-20.01, 7.65)
P-value for Risk Difference		0.3765

Region (Nordamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Region: North America]	6/37 (16.2)	3/77 (3.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.21 (0.05, 0.91)
P-value for Odds Ratio		0.0366
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.19 (0.04 to 0.79)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0230
Risk Ratio (95% CI)		0.24 (0.06, 0.92)
P-value for Risk Ratio		0.0377
Heterogeneity p-value of RR	0.4323	
1/RR (95% CI)		4.16 (1.09, 15.96)
Risk Difference (95% CI)		-12.32 (-25.10, 0.46)
P-value for Risk Difference		0.0586

Region (Europa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Region: Europe]	3/22 (13.6)	3/41 (7.3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.50 (0.09, 2.81)
P-value for Odds Ratio		0.4252
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.49 (0.08 to 2.80)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4190
Risk Ratio (95% CI)		0.54 (0.11, 2.52)
P-value for Risk Ratio		0.4235
Heterogeneity p-value of RR	0.4323	
1/RR (95% CI)		1.86 (0.40, 8.74)
Risk Difference (95% CI)		-6.32 (-23.06, 10.42)
P-value for Risk Difference		0.4532

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer EASI ≤ 50,0)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (EASI<=50.0)]	8/45 (17.8)	5/95 (5.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.26 (0.08, 0.85)
P-value for Odds Ratio		0.0257
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.23 (0.07 to 0.77)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0176
Risk Ratio (95% CI)		0.30 (0.10, 0.86)
P-value for Risk Ratio		0.0259
Heterogeneity p-value of RR	0.6279	
1/RR (95% CI)		3.38 (1.16, 9.84)
Risk Difference (95% CI)		-12.52 (-24.66, -0.37)
P-value for Risk Difference		0.0435

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer EASI > 50,0)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Very severe (EASI>50.0)]	1/14 (7.1)	1/23 (4.3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.59 (0.03, 11.38)
P-value for Odds Ratio		0.7202
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.59 (0.03 to 10.66)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7191
Risk Ratio (95% CI)		0.61 (0.04, 9.88)
P-value for Risk Ratio		0.7198
Heterogeneity p-value of RR	0.6279	
1/RR (95% CI)		1.64 (0.10, 26.68)
Risk Difference (95% CI)		-2.80 (-19.22, 13.63)
P-value for Risk Difference		0.7318

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Severe pruritus (<9)]	6/42 (14.3)	3/84 (3.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.22 (0.05, 0.95)
P-value for Odds Ratio		0.0428
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.20 (0.05 to 0.84)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0283
Risk Ratio (95% CI)		0.25 (0.07, 0.96)
P-value for Risk Ratio		0.0440
Heterogeneity p-value of RR	0.4953	
1/RR (95% CI)		4.00 (1.04, 15.41)
Risk Difference (95% CI)		-10.71 (-22.13, 0.70)
P-value for Risk Difference		0.0655

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Very severe pruritus (>=9)]	3/17 (17.6)	3/34 (8.8)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.45 (0.08, 2.64)
P-value for Odds Ratio		0.3695
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.43 (0.07 to 2.60)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3613
Risk Ratio (95% CI)		0.50 (0.11, 2.31)
P-value for Risk Ratio		0.3666
Heterogeneity p-value of RR	0.4953	
1/RR (95% CI)		2.00 (0.43, 9.22)
Risk Difference (95% CI)		-8.82 (-29.82, 12.17)
P-value for Risk Difference		0.4025

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): <30 kg]	5/29 (17.2)	2/60 (3.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.17 (0.03, 0.94)
P-value for Odds Ratio		0.0419
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.15 (0.03 to 0.77)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0231
Risk Ratio (95% CI)		0.19 (0.04, 0.96)
P-value for Risk Ratio		0.0444
Heterogeneity p-value of RR	0.3375	
1/RR (95% CI)		5.17 (1.04, 25.65)
Risk Difference (95% CI)		-13.91 (-28.59, 0.78)
P-value for Risk Difference		0.0631

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Nervous system disorders, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): <30 kg]	5/29 (17.2)	2/60 (3.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.17 (0.03, 0.94)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.0419
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.15 (0.03 to 0.77)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0231
Risk Ratio (95% CI)		0.19 (0.04, 0.96)
P-value for Risk Ratio		0.0444
Heterogeneity p-value of RR	0.3375	
1/RR (95% CI)		5.17 (1.04, 25.65)
Risk Difference (95% CI)		-13.91 (-28.59, 0.78)
P-value for Risk Difference		0.0631

Subgruppenanalyse: SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Alter (≥ 6 bis < 9 Jahre)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=6-<9]	10/30 (33.3)	5/59 (8.5)
Odds Ratio (95% CI)		0.19 (0.06, 0.62)
P-value for Odds Ratio		0.0067
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.17 (0.05 to 0.56)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0032
Risk Ratio (95% CI)		0.25 (0.09, 0.69)
P-value for Risk Ratio		0.0074
Heterogeneity p-value of RR	0.1674	
1/RR (95% CI)		3.93 (1.46, 10.62)
Risk Difference (95% CI)		-24.86 (-43.42, -6.30)
P-value for Risk Difference		0.0093

Alter (≥ 9 bis < 12 Jahre)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=9-<12]	5/29 (17.2)	7/59 (11.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.65 (0.18, 2.29)
P-value for Odds Ratio		0.4937
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.64 (0.18 to 2.31)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4921
Risk Ratio (95% CI)		0.69 (0.24, 2.01)
P-value for Risk Ratio		0.4906
Heterogeneity p-value of RR	0.1674	
1/RR (95% CI)		1.45 (0.50, 4.25)
Risk Difference (95% CI)		-5.38 (-21.64, 10.89)
P-value for Risk Difference		0.5128

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Sex: Female]	7/33 (21.2)	6/62 (9.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.40 (0.12, 1.32)
P-value for Odds Ratio		0.1311
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.38 (0.11 to 1.29)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1213
Risk Ratio (95% CI)		0.46 (0.17, 1.26)
P-value for Risk Ratio		0.1294
Heterogeneity p-value of RR	0.7019	
1/RR (95% CI)		2.19 (0.79, 6.07)
Risk Difference (95% CI)		-11.54 (-27.51, 4.44)
P-value for Risk Difference		0.1551

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Sex: Male]	8/26 (30.8)	6/56 (10.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.27 (0.08, 0.90)
P-value for Odds Ratio		0.0337
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.07 to 0.84)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0256
Risk Ratio (95% CI)		0.35 (0.13, 0.91)
P-value for Risk Ratio		0.0326
Heterogeneity p-value of RR	0.7019	
1/RR (95% CI)		2.87 (1.09, 7.54)
Risk Difference (95% CI)		-20.06 (-39.86, -0.25)
P-value for Risk Difference		0.0472

Region (Nordamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Region: North America]	6/37 (16.2)	4/77 (5.2)
Odds Ratio (95% CI)		0.28 (0.07, 1.09)
P-value for Odds Ratio		0.0662
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.26 (0.06 to 1.01)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0525
Risk Ratio (95% CI)		0.32 (0.10, 1.08)
P-value for Risk Ratio		0.0662
Heterogeneity p-value of RR	0.5872	
1/RR (95% CI)		3.12 (0.93, 10.53)
Risk Difference (95% CI)		-11.02 (-24.03, 1.99)
P-value for Risk Difference		0.0960

Region (Europa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Region: Europe]	9/22 (40.9)	8/41 (19.5)
Odds Ratio (95% CI)		0.35 (0.11, 1.13)
P-value for Odds Ratio		0.0783
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.34 (0.11 to 1.09)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0704
Risk Ratio (95% CI)		0.48 (0.21, 1.08)
P-value for Risk Ratio		0.0744
Heterogeneity p-value of RR	0.5872	
1/RR (95% CI)		2.10 (0.93, 4.74)
Risk Difference (95% CI)		-21.40 (-45.74, 2.95)
P-value for Risk Difference		0.0838

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer Worst Itch Score < 9)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Severe pruritus (<9)]	9/42 (21.4)	10/84 (11.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.50 (0.18, 1.35)
P-value for Odds Ratio		0.1668
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.48 (0.17 to 1.34)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1607
Risk Ratio (95% CI)		0.56 (0.24, 1.27)
P-value for Risk Ratio		0.1630
Heterogeneity p-value of RR	0.1399	
1/RR (95% CI)		1.80 (0.79, 4.12)
Risk Difference (95% CI)		-9.52 (-23.88, 4.83)
P-value for Risk Difference		0.1914

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (sehr schwer Worst Itch Score ≥ 9)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Worst Itch Score: Very severe pruritus (>=9)]	6/17 (35.3)	2/34 (5.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.12 (0.02, 0.68)
P-value for Odds Ratio		0.0184
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.11 (0.02 to 0.55)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0070
Risk Ratio (95% CI)		0.17 (0.04, 0.77)
P-value for Risk Ratio		0.0225
Heterogeneity p-value of RR	0.1399	
1/RR (95% CI)		6.00 (1.30, 27.66)
Risk Difference (95% CI)		-29.41 (-54.08, -4.75)
P-value for Risk Difference		0.0204

Gewicht (≥ 15 bis < 30 kg)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): <30 kg]	8/29 (27.6)	3/60 (5.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.14 (0.03, 0.58)
P-value for Odds Ratio		0.0075
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.13 (0.03 to 0.49)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0026
Risk Ratio (95% CI)		0.18 (0.05, 0.64)
P-value for Risk Ratio		0.0089
Heterogeneity p-value of RR	0.0820	
1/RR (95% CI)		5.52 (1.55, 19.61)
Risk Difference (95% CI)		-22.59 (-40.01, -5.17)
P-value for Risk Difference		0.0116

Gewicht (≥ 30 bis < 60 kg)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 300 mg Q4W
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, n/N1 (%) [Baseline Weight Group (kg): >=30 kg]	7/30 (23.3)	9/58 (15.5)
Odds Ratio (95% CI)		0.60 (0.20, 1.85)
P-value for Odds Ratio		0.3729
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.59 (0.19 to 1.85)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3703
Risk Ratio (95% CI)		0.67 (0.27, 1.63)
P-value for Risk Ratio		0.3682
Heterogeneity p-value of RR	0.0820	
1/RR (95% CI)		1.50 (0.61, 3.69)
Risk Difference (95% CI)		-7.82 (-25.84, 10.21)
P-value for Risk Difference		0.3911

Binary endpoint measurements:
Only patients (15kg to less than 60kg for Q4W treatment regimen) are included in analysis.
Note: Missing observed values were imputed by LOCF (Last observation carried forward) method.
[1] Difference is Dupilumab minus Placebo. C.I. = Confidence interval calculated using normal approximation.
[2] P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by region and baseline weight group [<30 kg vs >=30 kg].
[3] Odds ratio and relative risk were derived from logistic regression with treatment, randomization strata (region and baseline weight group [<30 kg vs >=30 kg]) as fixed factors.
[4] Peto OR calculation is based on Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71) and its P-value is derived using a normal approximation.
[5] Same as [3], adding subgroup, treatment-by-subgroup as additional covariate.
Continuous endpoint measurements:
Only patients (15kg to less than 60kg for Q4W treatment regimen) are included in analysis.
Note: 12345 and 54321 with imputation size 40. No imputation will be made for patients with baseline missing.
[1] The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (Dupilumab group vs. Placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement ascovariate and the treatment, randomization strata (region [North America vs Europe] and baseline weight group [<30 kg vs >=30 kg]) as fixed factors.
[2] Same as [1], adding subgroup, treatment-by-subgroup as additional covariate.

CHRONOS

Subgruppenanalyse: EASI 75

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=52)	35 (67.3)	20.22 (5.62, 34.82)	0.0125	2.26 (1.17, 4.36)	0.0148	2.24 (1.21, 4.13)	0.0099	1.37 (1.07, 1.76)	0.0139	0.73 (0.57, 0.94)	
	Placebo QW + TCS(N=189)	89 (47.1)										0.4223

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=49)	34 (69.4)	28.36 (12.68, 44.05)	0.0013	3.30 (1.61, 6.75)	0.0011	3.09 (1.59, 6.01)	0.0009	1.70 (1.27, 2.26)	0.0003	0.59 (0.44, 0.78)	
	Placebo QW + TCS(N=117)	48 (41.0)										0.4223

Alter (≥ 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=5)	4 (80.0)	13.33 (-33.33, 60.00)	0.5351	3.09 (0.15, 64.62)	0.4677	1.83 (0.18, 18.89)	0.6101	1.09 (0.26, 4.65)	0.8926	0.91 (0.22, 3.89)	
	Placebo QW + TCS(N=9)	6 (66.7)										0.4223

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	42 (67.7)	29.40 (15.89, 42.91)	<0.0001	3.41 (1.84, 6.29)	<0.0001	3.26 (1.84, 5.78)	<0.0001	1.70 (1.31, 2.20)	<0.0001	0.59 (0.45, 0.77)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	74 (38.3)										0.0730

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	31 (70.5)	13.90 (-2.20, 29.99)	0.1503	1.88 (0.89, 3.97)	0.0972	1.78 (0.88, 3.59)	0.1074	1.25 (0.98, 1.60)	0.0717	0.80 (0.63, 1.02)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=122)	69 (56.6)										0.0730

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	28 (77.8)	36.11 (19.65, 52.57)	0.0002	4.91 (2.05, 11.78)	0.0004	4.20 (1.98, 8.90)	0.0002	1.86 (1.40, 2.48)	<0.0001	0.54 (0.40, 0.71)	
	Placebo QW + TCS(N=108)	45 (41.7)										0.1719

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	17 (63.0)	24.69 (3.62, 45.76)	0.0262	2.77 (1.12, 6.83)	0.0276	2.69 (1.13, 6.44)	0.0260	1.67 (1.13, 2.48)	0.0101	0.60 (0.40, 0.88)	
	Placebo QW + TCS(N=81)	31 (38.3)										0.1719

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	20 (69.0)	11.13 (-8.78, 31.04)	0.2710	1.67 (0.67, 4.17)	0.2691	1.59 (0.67, 3.76)	0.2927	1.17 (0.87, 1.57)	0.2887	0.85 (0.64, 1.14)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	48 (57.8)										0.1719

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	8 (57.1)	12.96 (-16.91, 42.83)	0.4081	1.69 (0.50, 5.75)	0.4020	1.67 (0.50, 5.52)	0.4032	1.27 (0.73, 2.22)	0.3996	0.79 (0.45, 1.37)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	19 (44.2)										0.1719

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	18 (62.1)	18.93 (-1.17, 39.04)	0.0257	2.92 (1.16, 7.37)	0.0231	2.12 (0.93, 4.84)	0.0727	1.45 (1.06, 1.98)	0.0203	0.69 (0.50, 0.94)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=102)	44 (43.1)										0.9444

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=77)	55 (71.4)	24.95 (12.84, 37.06)	0.0002	2.88 (1.63, 5.06)	0.0003	2.71 (1.61, 4.57)	0.0002	1.52 (1.24, 1.87)	<0.0001	0.66 (0.54, 0.81)	
	Placebo QW + TCS(N=213)	99 (46.5)										0.9444

Subgruppenanalyse: EASI 90

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	30 (48.4)	25.07 (11.28, 38.87)	0.0003	3.12 (1.69, 5.74)	0.0003	3.33 (1.78, 6.23)	0.0002	1.96 (1.36, 2.82)	0.0003	0.51 (0.35, 0.74)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	45 (23.3)										0.9474

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	27 (61.4)	30.22 (13.65, 46.78)	0.0009	3.73 (1.78, 7.81)	0.0005	3.53 (1.74, 7.13)	0.0004	1.96 (1.40, 2.74)	<0.0001	0.51 (0.36, 0.71)	
	Placebo QW + TCS(N=122)	38 (31.1)										0.9474

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	22 (61.1)	37.96 (20.16, 55.76)	<0.0001	5.24 (2.34, 11.73)	<0.0001	5.56 (2.49, 12.38)	<0.0001	2.64 (1.72, 4.07)	<0.0001	0.38 (0.25, 0.58)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=108)	25 (23.1)										0.2080

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	12 (44.4)	24.69 (4.04, 45.34)	0.0120	3.25 (1.28, 8.29)	0.0135	3.57 (1.33, 9.61)	0.0116	2.27 (1.24, 4.18)	0.0082	0.44 (0.24, 0.81)	
	Placebo QW + TCS(N=81)	16 (19.8)										0.2080

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	17 (58.6)	17.66 (-3.16, 38.47)	0.0997	2.06 (0.87, 4.88)	0.0997	2.03 (0.87, 4.72)	0.1018	1.45 (0.97, 2.16)	0.0669	0.69 (0.46, 1.03)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	34 (41.0)										0.2080

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	6 (42.9)	24.25 (-4.16, 52.66)	0.0722	3.28 (0.89, 12.13)	0.0750	3.62 (0.90, 14.51)	0.0695	2.33 (0.97, 5.59)	0.0572	0.43 (0.18, 1.03)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	8 (18.6)										0.2080

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	30 (56.6)	27.44 (12.43, 42.45)	0.0002	3.51 (1.81, 6.82)	0.0002	3.28 (1.73, 6.25)	0.0003	1.17 (1.03, 1.34)	0.0186	0.85 (0.75, 0.97)	
	Placebo QW + TCS(N=168)	49 (29.2)										0.5695

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	27 (50.9)	27.81 (12.73, 42.90)	0.0004	3.41 (1.73, 6.69)	0.0004	3.69 (1.87, 7.29)	0.0002	1.63 (1.17, 2.26)	0.0039	0.61 (0.44, 0.85)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=147)	34 (23.1)										0.5695

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	13 (44.8)	16.40 (-3.71, 36.50)	0.0398	2.71 (1.07, 6.87)	0.0361	2.11 (0.88, 5.09)	0.0963	1.62 (1.01, 2.58)	0.0446	0.62 (0.39, 0.99)	
	Placebo QW + TCS(N=102)	29 (28.4)										0.3896

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=77)	44 (57.1)	31.79 (19.29, 44.29)	<0.0001	3.85 (2.22, 6.69)	<0.0001	4.12 (2.38, 7.14)	<0.0001	2.18 (1.61, 2.96)	<0.0001	0.46 (0.34, 0.62)	
	Placebo QW + TCS(N=213)	54 (25.4)										0.3896

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

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=52)	31/ 50 (62.0)	29.58 (14.51, 44.66)	0.0001	3.42 (1.77, 6.60)	0.0002	3.46 (1.82, 6.56)	0.0001	1.86 (1.37, 2.53)	<0.0001	0.54 (0.39, 0.73)	
	Placebo QW + TCS(N=189)	59/182 (32.4)										0.8204

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=49)	31/ 47 (66.0)	31.10 (14.86, 47.33)	0.0002	4.20 (1.95, 9.06)	0.0002	3.50 (1.76, 6.95)	0.0003	1.77 (1.28, 2.43)	0.0005	0.57 (0.41, 0.78)	
	Placebo QW + TCS(N=117)	38/109 (34.9)										0.8204

Alter (≥ 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=5)	4/ 5 (80.0)	55.00 (8.85, 100.00)	0.1957	11.91 (0.61, 234.19)	0.1030	7.71 (0.90, 66.44)	0.0630	2.53 (0.36, 17.63)	0.3495	0.40 (0.06, 2.76)	
	Placebo QW + TCS(N=9)	2/ 8 (25.0)										0.8204

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	38/ 59 (64.4)	34.74 (20.83, 48.64)	<0.0001	4.31 (2.31, 8.04)	<0.0001	4.33 (2.37, 7.92)	<0.0001	2.17 (1.62, 2.90)	<0.0001	0.46 (0.34, 0.62)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	54/182 (29.7)										0.1964

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	28/ 43 (65.1)	26.65 (9.90, 43.41)	0.0039	3.01 (1.43, 6.34)	0.0036	2.91 (1.45, 5.85)	0.0028	1.61 (1.16, 2.23)	0.0043	0.62 (0.45, 0.86)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=122)	45/117 (38.5)										0.1964

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	27/ 36 (75.0)	38.64 (21.61, 55.66)	<0.0001	5.25 (2.23, 12.39)	0.0002	4.67 (2.18, 10.00)	<0.0001	2.08 (1.51, 2.88)	<0.0001	0.48 (0.35, 0.66)	
	Placebo QW + TCS(N=108)	36/ 99 (36.4)										0.4722

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	16/ 26 (61.5)	34.04 (12.93, 55.14)	0.0018	4.40 (1.69, 11.44)	0.0024	4.33 (1.73, 10.85)	0.0018	2.19 (1.40, 3.44)	0.0006	0.46 (0.29, 0.71)	
	Placebo QW + TCS(N=81)	22/ 80 (27.5)										0.4722

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	17/ 27 (63.0)	30.91 (9.96, 51.86)	0.0045	3.71 (1.47, 9.34)	0.0054	3.58 (1.47, 8.71)	0.0049	1.93 (1.24, 2.98)	0.0033	0.52 (0.34, 0.80)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	25/ 78 (32.1)										0.4722

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	6/ 13 (46.2)	8.06 (-22.76, 38.88)	0.6208	1.38 (0.39, 4.86)	0.6152	1.39 (0.40, 4.89)	0.6076	1.20 (0.59, 2.43)	0.6143	0.83 (0.41, 1.69)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	16/ 42 (38.1)										0.4722

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	11/ 25 (44.0)	26.56 (5.51, 47.60)	0.0074	3.91 (1.43, 10.72)	0.0079	4.34 (1.52, 12.36)	0.0060	2.72 (1.46, 5.09)	0.0017	0.37 (0.20, 0.69)	
	Placebo QW + TCS(N=102)	15/ 86 (17.4)										0.2970

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=77)	55/ 77 (71.4)	31.99 (19.95, 44.03)	<0.0001	3.88 (2.19, 6.86)	<0.0001	3.59 (2.13, 6.04)	<0.0001	1.81 (1.45, 2.26)	<0.0001	0.55 (0.44, 0.69)	
	Placebo QW + TCS(N=213)	84/213 (39.4)										0.2970

Subgruppenanalyse: prozentuale Veränderung der Peak Pruritus NRS

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-54.2 (2.57)	(-59.3 , -49.2)	-53.1 (41.87)	7.10 (1.868)	3.044 (1.9765)	184/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.2 (-32.12, -18.21)	-0.736 (-0.939,-0.532)	

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-49.4 (4.89)	(-59.0 , -39.8)	-51.8 (26.20)	7.57 (1.467)	3.609 (1.8664)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	-20.3 (-30.93, -9.71)	-0.594 (-0.904,-0.284)	
	Placebo QW (N=189)	-29.1 (2.59)	(-34.2 , -24.0)	-30.1 (30.63)	7.41 (1.664)	5.022 (2.1635)	173/16					0.7875
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-51.8 (3.36)	(-58.4 , -45.2)	-52.0 (42.93)	7.10 (1.868)	3.132 (2.1312)	129/64	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-22.3 (-31.09, -13.52)	-0.557 (-0.776,-0.337)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-53.1 (5.92)	(-64.8 , -41.5)	-58.0 (23.75)	7.57 (1.467)	3.153 (1.8743)	35/17	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0003	-23.7 (-36.54, -10.82)	-0.591 (-0.912,-0.270)	
	Placebo QW (N=189)	-29.5 (3.23)	(-35.8 , -23.1)	-32.1 (39.16)	7.41 (1.664)	4.813 (2.3436)	110/79					0.2573

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-61.9 (3.17)	(-68.2 , -55.7)	-63.7 (27.06)	7.14 (1.925)	2.576 (2.0597)	107/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-26.5 (-34.94, -18.12)	-0.828 (-1.091,-0.566)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-62.2 (5.74)	(-73.5 , -50.9)	-63.9 (29.99)	7.12 (1.843)	2.472 (2.1857)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-26.8 (-38.87, -14.77)	-0.837 (-1.213,-0.461)	
	Placebo QW (N=117)	-35.4 (3.23)	(-41.8 , -29.1)	-37.8 (35.06)	7.19 (2.084)	4.288 (2.4027)	111/6					0.7875

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-64.4 (3.99)	(-72.2 , -56.6)	-65.9 (28.54)	7.14 (1.925)	2.387 (2.1273)	89/24	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-33.1 (-43.93, -22.26)	-0.833 (-1.105,-0.560)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-60.1 (7.89)	(-75.6 , -44.5)	-61.3 (35.90)	7.12 (1.843)	2.470 (2.0556)	40/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0006	-28.8 (-45.12, -12.44)	-0.723 (-1.133,-0.312)	
	Placebo QW (N=117)	-31.3 (4.24)	(-39.6 , -23.0)	-33.5 (45.72)	7.19 (2.084)	4.366 (2.4753)	91/26					0.2573

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-56.3 (2.33)	(-60.9 , -51.8)	-56.0 (32.32)	7.02 (1.961)	2.962 (1.9944)	181/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-26.6 (-33.01, -20.28)	-0.853 (-1.056,-0.649)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-54.3 (4.03)	(-62.2 , -46.4)	-54.8 (27.04)	7.31 (1.595)	3.258 (1.9347)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.6 (-33.64, -15.61)	-0.788 (-1.076,-0.499)	
	Placebo QW (N=193)	-29.7 (2.33)	(-34.3 , -25.1)	-29.9 (32.81)	7.27 (1.928)	4.916 (2.3154)	180/13					0.4693
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-55.4 (3.08)	(-61.5 , -49.4)	-55.0 (37.17)	7.02 (1.961)	3.038 (2.2720)	136/55	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-28.1 (-36.69, -19.46)	-0.698 (-0.912,-0.484)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-55.5 (5.29)	(-65.9 , -45.1)	-56.8 (28.23)	7.31 (1.595)	3.012 (1.8904)	48/14	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-28.1 (-40.28, -16.01)	-0.699 (-1.001,-0.398)	
	Placebo QW (N=193)	-27.3 (3.35)	(-33.9 , -20.8)	-28.3 (46.37)	7.27 (1.928)	4.857 (2.5522)	132/61					0.5476

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-59.4 (3.54)	(-66.3 , -52.5)	-59.5 (42.95)	7.32 (1.803)	2.699 (2.0638)	122/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-20.6 (-29.94, -11.27)	-0.553 (-0.804,-0.303)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-59.9 (7.73)	(-75.2 , -44.7)	-61.3 (31.76)	7.54 (1.753)	2.834 (2.3012)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0086	-21.1 (-36.88, -5.40)	-0.566 (-0.988,-0.145)	
	Placebo QW (N=122)	-38.8 (3.62)	(-45.9 , -31.7)	-39.7 (30.20)	7.45 (1.696)	4.396 (2.2349)	113/9					0.4693
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-59.8 (4.36)	(-68.3 , -51.2)	-61.4 (42.95)	7.32 (1.803)	2.521 (1.9395)	92/36	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0002	-21.5 (-32.83, -10.13)	-0.511 (-0.780,-0.241)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-58.8 (10.00)	(-78.6 , -39.0)	-61.9 (43.93)	7.54 (1.753)	2.574 (2.1652)	31/13	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0461	-20.5 (-40.72, -0.36)	-0.486 (-0.964,-0.009)	
	Placebo QW (N=122)	-38.3 (4.29)	(-46.7 , -29.9)	-40.5 (33.13)	7.45 (1.696)	4.288 (2.2349)	76/46					0.5476

Region (Nord- und Südamerika)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-63.1 (3.24)	(-69.5 , -56.8)	-62.6 (33.04)	7.44 (1.811)	2.700 (1.9775)	103/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.9 (-33.88, -15.94)	-0.753 (-1.024,-0.482)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-67.5 (5.56)	(-78.4 , -56.6)	-67.1 (27.68)	7.49 (1.537)	2.536 (2.2174)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-29.3 (-41.83, -16.67)	-0.884 (-1.264,-0.504)	
	Placebo QW (N=108)	-38.2 (3.30)	(-44.7 , -31.8)	-37.7 (34.35)	7.42 (2.125)	4.482 (2.4939)	99/9					0.7971
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-66.6 (4.66)	(-75.7 , -57.5)	-65.9 (39.42)	7.44 (1.811)	2.377 (1.9256)	79/31	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-32.0 (-44.47, -19.48)	-0.725 (-1.009,-0.442)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-65.1 (7.49)	(-79.7 , -50.4)	-64.7 (30.11)	7.49 (1.537)	2.689 (2.3399)	27/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0004	-30.4 (-47.40, -13.45)	-0.690 (-1.075,-0.305)	
	Placebo QW (N=108)	-34.6 (4.49)	(-43.4 , -25.8)	-33.8 (49.96)	7.42 (2.125)	4.463 (2.4875)	71/37					0.8307

Region (Asien-Pazifik)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-54.1 (2.97)	(-59.9 , -48.3)	-53.9 (26.34)	7.31 (1.665)	3.287 (1.9764)	78/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-21.9 (-30.12, -13.63)	-0.825 (-1.135,-0.514)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-53.0 (5.12)	(-63.1 , -43.0)	-52.7 (28.71)	7.28 (1.628)	3.205 (1.6119)	26/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0004	-20.8 (-32.46, -9.24)	-0.786 (-1.223,-0.348)	
	Placebo QW (N=81)	-32.2 (2.98)	(-38.0 , -26.4)	-33.0 (27.93)	7.53 (1.507)	4.937 (2.1828)	78/3					0.7971
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-56.4 (3.49)	(-63.3 , -49.6)	-56.0 (31.76)	7.31 (1.665)	3.039 (1.9782)	64/17	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-29.3 (-39.23, -19.44)	-0.976 (-1.305,-0.646)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-63.8 (6.21)	(-75.9 , -51.6)	-63.2 (19.58)	7.28 (1.628)	2.529 (1.2912)	21/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-36.7 (-50.62, -22.75)	-1.220 (-1.684,-0.757)	
	Placebo QW (N=81)	-27.1 (3.71)	(-34.4 , -19.8)	-27.9 (30.34)	7.53 (1.507)	5.317 (2.3153)	59/22					0.8307

Region (Osteuropa)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-51.6 (4.43)	(-60.2 , -42.9)	-50.3 (51.42)	6.52 (2.134)	2.802 (2.0452)	79/4	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0005	-21.7 (-33.80, -9.52)	-0.549 (-0.856,-0.241)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-49.9 (7.49)	(-64.6 , -35.2)	-54.0 (26.94)	7.30 (1.605)	3.412 (2.1414)	26/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0207	-20.0 (-36.95, -3.06)	-0.507 (-0.936,-0.077)	
	Placebo QW (N=83)	-29.9 (4.37)	(-38.5 , -21.3)	-30.4 (32.97)	6.78 (1.821)	4.540 (2.2148)	79/4					0.7971
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-54.4 (5.19)	(-64.6 , -44.2)	-52.6 (47.63)	6.52 (2.134)	2.716 (2.1727)	54/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0114	-18.4 (-32.63, -4.15)	-0.424 (-0.752,-0.096)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-53.9 (8.39)	(-70.4 , -37.5)	-58.7 (30.44)	7.30 (1.605)	2.865 (1.9270)	23/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0697	-17.9 (-37.27, 1.44)	-0.413 (-0.859,0.033)	
	Placebo QW (N=83)	-36.0 (5.29)	(-46.4 , -25.6)	-36.4 (43.21)	6.78 (1.821)	4.011 (2.3032)	50/33					0.8307

Region (Westeuropa)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-64.7 (5.24)	(-75.0 , -54.4)	-63.6 (27.41)	7.25 (1.866)	2.614 (2.1093)	43/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-32.2 (-47.98, -16.39)	-0.956 (-1.425,-0.487)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-63.5 (17.11)	(-97.6 , -29.4)	-62.6 (26.69)	7.67 (2.203)	3.161 (2.3468)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0624	-31.0 (-63.69, 1.64)	-0.915 (-1.879,0.048)	
	Placebo QW (N=43)	-32.5 (5.80)	(-43.9 , -21.1)	-31.7 (30.13)	7.85 (1.440)	5.229 (2.1011)	37/6					0.7971
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-52.5 (10.73)	(-73.5 , -31.4)	-53.4 (35.42)	7.25 (1.866)	3.425 (2.8680)	31/14	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.4541	-14.2 (-51.41, 23.08)	-0.219 (-0.796,0.357)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-61.8 (43.47)	(-148.9 , 25.3)	-61.8 (36.69)	7.67 (2.203)	3.286 (2.3373)	8/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.5599	-23.5 (-103.47, 56.50)	-0.361 (-1.590,0.868)	
	Placebo QW (N=43)	-38.3 (13.76)	(-65.4 , -11.1)	-37.9 (33.23)	7.85 (1.440)	4.862 (2.7362)	28/15					0.8307

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-56.3 (5.67)	(-67.4 , -45.1)	-56.5 (38.17)	6.95 (1.930)	2.838 (2.0457)	161/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-23.4 (-30.98, -15.85)	-0.667 (-0.882,-0.451)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-56.0 (7.65)	(-71.1 , -41.0)	-56.9 (30.98)	7.12 (1.741)	2.989 (2.1860)	49/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0003	-23.2 (-35.62, -10.78)	-0.660 (-1.013,-0.306)	
	Placebo QW (N=168)	-32.8 (5.59)	(-43.8 , -21.9)	-33.4 (32.97)	7.03 (1.921)	4.514 (2.3648)	155/13					0.8382
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-58.7 (7.43)	(-73.3 , -44.2)	-57.2 (42.40)	6.95 (1.930)	2.749 (2.1417)	123/48	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-29.6 (-39.66, -19.59)	-0.662 (-0.886,-0.438)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-58.7 (10.46)	(-79.3 , -38.1)	-58.6 (34.58)	7.12 (1.741)	2.738 (2.0465)	37/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0008	-29.6 (-46.80, -12.38)	-0.660 (-1.044,-0.276)	
	Placebo QW (N=168)	-29.1 (7.33)	(-43.5 , -14.8)	-28.3 (46.66)	7.03 (1.921)	4.658 (2.4819)	106/62					0.6243

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-52.8 (8.56)	(-69.6 , -36.1)	-58.2 (36.65)	7.35 (1.857)	2.888 (2.0257)	142/5	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-26.0 (-33.53, -18.43)	-0.802 (-1.035,-0.569)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-52.8 (8.81)	(-70.0 , -35.5)	-59.0 (26.48)	7.70 (1.533)	3.103 (1.9424)	50/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.9 (-36.25, -15.54)	-0.799 (-1.119,-0.480)	
	Placebo QW (N=147)	-26.9 (8.54)	(-43.6 , -10.1)	-33.6 (31.47)	7.69 (1.684)	4.984 (2.2124)	138/9					0.8382
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-46.1 (12.30)	(-70.4 , -21.9)	-58.2 (37.60)	7.35 (1.857)	2.873 (2.1457)	105/42	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-22.7 (-31.44, -13.98)	-0.646 (-0.895,-0.398)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-48.0 (12.26)	(-72.2 , -23.9)	-60.9 (28.16)	7.70 (1.533)	2.889 (1.9650)	42/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-24.6 (-36.18, -13.06)	-0.701 (-1.030,-0.372)	
	Placebo QW (N=147)	-23.4 (12.52)	(-48.1 , 1.3)	-37.1 (33.78)	7.69 (1.684)	4.725 (2.4099)	102/45					0.6243

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS < 7])

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=124)	-50.5 (4.09)	(-58.5 , -42.5)	-49.1 (49.87)	5.22 (1.415)	2.418 (1.7681)	119/5	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-23.1 (-34.62, -11.52)	-0.534 (-0.801,-0.266)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-58.1 (9.95)	(-77.7 , -38.5)	-57.7 (34.89)	5.21 (1.270)	2.215 (1.9147)	28/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0030	-30.7 (-50.97, -10.42)	-0.709 (-1.178,-0.241)	
	Placebo QW (N=102)	-27.4 (4.76)	(-36.7 , -18.1)	-26.2 (38.34)	5.22 (1.453)	3.720 (1.9169)	97/5					0.6534
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=124)	-49.0 (5.55)	(-59.9 , -38.1)	-49.1 (50.91)	5.22 (1.415)	2.434 (1.9930)	91/33	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0003	-29.4 (-45.38, -13.50)	-0.548 (-0.844,-0.251)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-50.2 (13.35)	(-76.5 , -23.9)	-50.8 (39.09)	5.21 (1.270)	2.411 (2.0179)	20/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0221	-30.6 (-56.85, -4.43)	-0.570 (-1.057,-0.082)	
	Placebo QW (N=102)	-19.5 (6.53)	(-32.4 , -6.7)	-20.5 (57.96)	5.22 (1.453)	3.780 (2.1895)	69/33					0.6517

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Visit	Treatment	LS Mean % Change (SE)	LS Mean % Change (95% CI)	Mean % Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=195)	-61.9 (2.00)	(-65.8 , -58.0)	-62.6 (24.75)	8.36 (0.907)	3.144 (2.1379)	184/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-25.0 (-30.21, -19.70)	-0.936 (-1.133,-0.739)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	-59.1 (3.12)	(-65.2 , -53.0)	-59.3 (24.71)	8.23 (0.817)	3.363 (2.0631)	71/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-22.1 (-29.21, -15.05)	-0.830 (-1.096,-0.565)	
	Placebo QW (N=213)	-37.0 (1.90)	(-40.7 , -33.2)	-37.4 (28.00)	8.35 (0.906)	5.189 (2.3096)	196/17					0.6534
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=195)	-62.2 (2.30)	(-66.7 , -57.7)	-63.4 (25.74)	8.36 (0.907)	3.061 (2.1748)	137/58	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-24.6 (-30.62, -18.60)	-0.859 (-1.068,-0.649)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	-63.4 (3.52)	(-70.3 , -56.5)	-63.9 (24.57)	8.23 (0.817)	2.960 (1.9979)	59/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-25.8 (-33.84, -17.78)	-0.900 (-1.181,-0.620)	
	Placebo QW (N=213)	-37.6 (2.18)	(-41.9 , -33.3)	-38.3 (29.64)	8.35 (0.906)	5.087 (2.4194)	139/74					0.6517

Subgruppenanalyse: Veränderung der Peak Pruritus NRS

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-4.18 (0.151)	(-4.47 , -3.88)	-4.06 (2.411)	7.10 (1.868)	3.044 (1.9765)	184/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.89 (-2.299, -1.478)	-0.940 (-1.144,-0.736)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-3.73 (0.290)	(-4.30 , -3.16)	-3.96 (1.925)	7.57 (1.467)	3.609 (1.8664)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.44 (-2.066, -0.811)	-0.716 (-1.028,-0.403)	
	Placebo QW (N=189)	-2.29 (0.153)	(-2.59 , -1.99)	-2.39 (2.300)	7.41 (1.664)	5.022 (2.1635)	173/16					0.5772
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-3.98 (0.179)	(-4.33 , -3.63)	-3.97 (2.532)	7.10 (1.868)	3.132 (2.1312)	129/64	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.60 (-2.093, -1.109)	-0.709 (-0.927,-0.491)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-4.00 (0.339)	(-4.66 , -3.33)	-4.42 (1.930)	7.57 (1.467)	3.153 (1.8743)	35/17	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.62 (-2.363, -0.877)	-0.718 (-1.047,-0.388)	
	Placebo QW (N=189)	-2.38 (0.185)	(-2.74 , -2.01)	-2.60 (2.584)	7.41 (1.664)	4.813 (2.3436)	110/79					0.5978

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-4.47 (0.208)	(-4.88 , -4.07)	-4.56 (2.286)	7.14 (1.925)	2.576 (2.0597)	107/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.72 (-2.275, -1.171)	-0.818 (-1.080,-0.556)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-4.56 (0.308)	(-5.17 , -3.96)	-4.65 (2.486)	7.12 (1.843)	2.472 (2.1857)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.81 (-2.523, -1.106)	-0.862 (-1.198,-0.525)	
	Placebo QW (N=117)	-2.75 (0.208)	(-3.16 , -2.34)	-2.90 (2.555)	7.19 (2.084)	4.288 (2.4027)	111/6					0.5772
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-4.68 (0.229)	(-5.13 , -4.23)	-4.75 (2.491)	7.14 (1.925)	2.387 (2.1273)	89/24	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.99 (-2.600, -1.375)	-0.872 (-1.141,-0.604)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-4.60 (0.348)	(-5.28 , -3.91)	-4.65 (2.684)	7.12 (1.843)	2.470 (2.0556)	40/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.90 (-2.697, -1.108)	-0.835 (-1.184,-0.486)	
	Placebo QW (N=117)	-2.69 (0.232)	(-3.15 , -2.24)	-2.82 (2.719)	7.19 (2.084)	4.366 (2.4753)	91/26					0.5978

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-4.14 (0.152)	(-4.43 , -3.84)	-4.06 (2.435)	7.02 (1.961)	2.962 (1.9944)	181/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.84 (-2.254, -1.425)	-0.901 (-1.104,-0.698)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-3.96 (0.264)	(-4.48 , -3.44)	-4.05 (2.085)	7.31 (1.595)	3.258 (1.9347)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.66 (-2.255, -1.074)	-0.815 (-1.105,-0.526)	
	Placebo QW (N=193)	-2.30 (0.151)	(-2.59 , -2.00)	-2.36 (2.378)	7.27 (1.928)	4.916 (2.3154)	180/13					0.8786
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-4.04 (0.184)	(-4.40 , -3.68)	-3.98 (2.638)	7.02 (1.961)	3.038 (2.2720)	136/55	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.73 (-2.241, -1.228)	-0.728 (-0.941,-0.516)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-4.15 (0.317)	(-4.77 , -3.53)	-4.30 (2.381)	7.31 (1.595)	3.012 (1.8904)	48/14	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.84 (-2.565, -1.125)	-0.775 (-1.077,-0.472)	
	Placebo QW (N=193)	-2.31 (0.194)	(-2.69 , -1.93)	-2.41 (2.767)	7.27 (1.928)	4.857 (2.5522)	132/61					0.9265

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-4.63 (0.199)	(-5.02 , -4.24)	-4.62 (2.294)	7.32 (1.803)	2.699 (2.0638)	122/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.66 (-2.196, -1.130)	-0.786 (-1.038,-0.534)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-4.58 (0.332)	(-5.23 , -3.93)	-4.71 (2.378)	7.54 (1.753)	2.834 (2.3012)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.61 (-2.359, -0.864)	-0.762 (-1.115,-0.408)	
	Placebo QW (N=122)	-2.97 (0.205)	(-3.37 , -2.57)	-3.05 (2.383)	7.45 (1.696)	4.396 (2.2349)	113/9					0.8786
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-4.73 (0.219)	(-5.16 , -4.30)	-4.80 (2.360)	7.32 (1.803)	2.521 (1.9395)	92/36	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.72 (-2.315, -1.123)	-0.782 (-1.053,-0.511)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-4.76 (0.371)	(-5.48 , -4.03)	-4.97 (2.362)	7.54 (1.753)	2.574 (2.1652)	31/13	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.75 (-2.596, -0.900)	-0.795 (-1.181,-0.409)	
	Placebo QW (N=122)	-3.01 (0.230)	(-3.46 , -2.56)	-3.16 (2.418)	7.45 (1.696)	4.288 (2.2349)	76/46					0.9265

Region (Nord- und Südamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-4.76 (0.210)	(-5.17 , -4.35)	-4.74 (2.104)	7.44 (1.811)	2.700 (1.9775)	103/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.372, -1.205)	-0.839 (-1.112,-0.565)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-4.94 (0.360)	(-5.65 , -4.24)	-4.95 (2.194)	7.49 (1.537)	2.536 (2.2174)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.97 (-2.785, -1.159)	-0.925 (-1.306,-0.544)	
	Placebo QW (N=108)	-2.97 (0.214)	(-3.39 , -2.55)	-2.94 (2.635)	7.42 (2.125)	4.482 (2.4939)	99/9					0.7438
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-5.08 (0.237)	(-5.55 , -4.61)	-5.06 (2.279)	7.44 (1.811)	2.377 (1.9256)	79/31	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-2.09 (-2.747, -1.434)	-0.907 (-1.192,-0.622)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-4.78 (0.398)	(-5.56 , -4.00)	-4.80 (2.395)	7.49 (1.537)	2.689 (2.3399)	27/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0001	-1.79 (-2.696, -0.889)	-0.778 (-1.171,-0.386)	
	Placebo QW (N=108)	-2.99 (0.240)	(-3.46 , -2.52)	-2.96 (2.791)	7.42 (2.125)	4.463 (2.4875)	71/37					0.2911

Region (Asien-Pazifik)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-4.08 (0.225)	(-4.52 , -3.64)	-4.02 (2.351)	7.31 (1.665)	3.287 (1.9764)	78/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.60 (-2.228, -0.978)	-0.797 (-1.108,-0.486)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-4.16 (0.388)	(-4.92 , -3.39)	-4.08 (2.354)	7.28 (1.628)	3.205 (1.6119)	26/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	-1.68 (-2.560, -0.800)	-0.835 (-1.273,-0.398)	
	Placebo QW (N=81)	-2.48 (0.226)	(-2.92 , -2.03)	-2.60 (2.385)	7.53 (1.507)	4.937 (2.1828)	78/3					0.7438
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-4.34 (0.252)	(-4.83 , -3.84)	-4.27 (2.510)	7.31 (1.665)	3.039 (1.9782)	64/17	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-2.24 (-2.954, -1.527)	-1.034 (-1.364,-0.705)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-4.84 (0.439)	(-5.70 , -3.98)	-4.75 (2.053)	7.28 (1.628)	2.529 (1.2912)	21/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-2.75 (-3.736, -1.757)	-1.268 (-1.725,-0.811)	
	Placebo QW (N=81)	-2.09 (0.267)	(-2.62 , -1.57)	-2.22 (2.472)	7.53 (1.507)	5.317 (2.3153)	59/22					0.2911

Region (Osteuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-3.85 (0.231)	(-4.31 , -3.40)	-3.72 (2.664)	6.52 (2.134)	2.802 (2.0452)	79/4	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.65 (-2.283, -1.013)	-0.800 (-1.109,-0.492)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-3.51 (0.399)	(-4.30 , -2.73)	-3.89 (1.995)	7.30 (1.605)	3.412 (2.1414)	26/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0043	-1.31 (-2.207, -0.411)	-0.636 (-1.072,-0.200)	
	Placebo QW (N=83)	-2.20 (0.229)	(-2.65 , -1.75)	-2.24 (2.201)	6.78 (1.821)	4.540 (2.2148)	79/4					0.7438
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-3.98 (0.274)	(-4.52 , -3.44)	-3.81 (2.803)	6.52 (2.134)	2.716 (2.1727)	54/29	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0012	-1.24 (-1.990, -0.492)	-0.535 (-0.858,-0.212)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-3.99 (0.467)	(-4.91 , -3.08)	-4.43 (2.347)	7.30 (1.605)	2.865 (1.9270)	23/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0212	-1.25 (-2.320, -0.188)	-0.540 (-1.000,-0.081)	
	Placebo QW (N=83)	-2.74 (0.279)	(-3.29 , -2.19)	-2.77 (2.582)	6.78 (1.821)	4.011 (2.3032)	50/33					0.2911

Region (Westeuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-4.83 (0.314)	(-5.45 , -4.22)	-4.63 (2.360)	7.25 (1.866)	2.614 (2.1093)	43/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-2.34 (-3.233, -1.441)	-1.140 (-1.577,-0.703)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-4.48 (0.574)	(-5.61 , -3.36)	-4.51 (2.186)	7.67 (2.203)	3.161 (2.3468)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0023	-1.99 (-3.265, -0.710)	-0.969 (-1.592,-0.346)	
	Placebo QW (N=43)	-2.50 (0.336)	(-3.16 , -1.84)	-2.62 (2.043)	7.85 (1.440)	5.229 (2.1011)	37/6					0.7438
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-3.92 (0.538)	(-4.98 , -2.87)	-3.82 (2.690)	7.25 (1.866)	3.425 (2.8680)	31/14	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.2012	-1.08 (-2.741, 0.579)	-0.330 (-0.838,0.177)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-4.31 (1.163)	(-6.60 , -2.02)	-4.38 (2.613)	7.67 (2.203)	3.286 (2.3373)	8/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.2572	-1.47 (-4.017, 1.079)	-0.449 (-1.227,0.329)	
	Placebo QW (N=43)	-2.84 (0.643)	(-4.11 , -1.58)	-2.99 (2.585)	7.85 (1.440)	4.862 (2.7362)	28/15					0.2911

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-3.94 (0.346)	(-4.61 , -3.26)	-4.11 (2.425)	6.95 (1.930)	2.838 (2.0457)	161/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.64 (-2.099, -1.185)	-0.778 (-0.994,-0.561)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-3.85 (0.425)	(-4.68 , -3.01)	-4.13 (2.242)	7.12 (1.741)	2.989 (2.1860)	49/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.55 (-2.217, -0.890)	-0.736 (-1.050,-0.422)	
	Placebo QW (N=168)	-2.29 (0.339)	(-2.96 , -1.63)	-2.52 (2.433)	7.03 (1.921)	4.514 (2.3648)	155/13					0.5834
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-4.02 (0.404)	(-4.81 , -3.23)	-4.20 (2.611)	6.95 (1.930)	2.749 (2.1417)	123/48	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.89 (-2.416, -1.368)	-0.814 (-1.039,-0.588)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-4.06 (0.487)	(-5.01 , -3.10)	-4.38 (2.365)	7.12 (1.741)	2.738 (2.0465)	37/16	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.93 (-2.696, -1.172)	-0.832 (-1.159,-0.504)	
	Placebo QW (N=168)	-2.13 (0.398)	(-2.91 , -1.34)	-2.37 (2.636)	7.03 (1.921)	4.658 (2.4819)	106/62					0.8959

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-4.29 (0.539)	(-5.35 , -3.23)	-4.47 (2.387)	7.35 (1.857)	2.888 (2.0257)	142/5	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.98 (-2.452, -1.505)	-0.969 (-1.201,-0.737)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-4.22 (0.556)	(-5.31 , -3.13)	-4.60 (2.170)	7.70 (1.533)	3.103 (1.9424)	50/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.91 (-2.566, -1.256)	-0.936 (-1.257,-0.615)	
	Placebo QW (N=147)	-2.31 (0.538)	(-3.37 , -1.25)	-2.71 (2.358)	7.69 (1.684)	4.984 (2.2124)	138/9					0.5834
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-4.05 (0.772)	(-5.57 , -2.53)	-4.48 (2.510)	7.35 (1.857)	2.873 (2.1457)	105/42	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.76 (-2.320, -1.190)	-0.767 (-1.013,-0.520)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-4.17 (0.777)	(-5.70 , -2.64)	-4.81 (2.386)	7.70 (1.533)	2.889 (1.9650)	42/11	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.87 (-2.627, -1.120)	-0.818 (-1.148,-0.489)	
	Placebo QW (N=147)	-2.30 (0.785)	(-3.84 , -0.75)	-2.97 (2.608)	7.69 (1.684)	4.725 (2.4099)	102/45					0.8959

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS < 7])

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=124)	-2.87 (0.166)	(-3.20 , -2.55)	-2.81 (2.037)	5.22 (1.415)	2.418 (1.7681)	119/5	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.32 (-1.789, -0.844)	-0.745 (-1.012,-0.478)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-3.03 (0.337)	(-3.69 , -2.37)	-2.99 (1.979)	5.21 (1.270)	2.215 (1.9147)	28/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.47 (-2.210, -0.735)	-0.833 (-1.250,-0.416)	
	Placebo QW (N=102)	-1.55 (0.191)	(-1.93 , -1.18)	-1.50 (1.883)	5.22 (1.453)	3.720 (1.9169)	97/5					0.1314
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=124)	-2.78 (0.211)	(-3.20 , -2.37)	-2.79 (2.212)	5.22 (1.415)	2.434 (1.9930)	91/33	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.39 (-1.996, -0.793)	-0.657 (-0.941,-0.374)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-2.76 (0.416)	(-3.58 , -1.95)	-2.80 (2.051)	5.21 (1.270)	2.411 (2.0179)	20/9	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0028	-1.38 (-2.278, -0.475)	-0.649 (-1.074,-0.224)	
	Placebo QW (N=102)	-1.39 (0.247)	(-1.87 , -0.90)	-1.44 (2.306)	5.22 (1.453)	3.780 (2.1895)	69/33					0.2860

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=195)	-5.14 (0.166)	(-5.47 , -4.82)	-5.21 (2.132)	8.36 (0.907)	3.144 (2.1379)	184/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-2.03 (-2.464, -1.590)	-0.914 (-1.111,-0.717)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	-4.91 (0.260)	(-5.42 , -4.40)	-4.87 (2.062)	8.23 (0.817)	3.363 (2.0631)	71/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.79 (-2.382, -1.203)	-0.808 (-1.073,-0.542)	
	Placebo QW (N=213)	-3.12 (0.158)	(-3.43 , -2.81)	-3.16 (2.429)	8.35 (0.906)	5.189 (2.3096)	196/17					0.1314
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=195)	-5.18 (0.189)	(-5.55 , -4.81)	-5.30 (2.218)	8.36 (0.907)	3.061 (2.1748)	137/58	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.99 (-2.487, -1.492)	-0.836 (-1.045,-0.627)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	-5.28 (0.292)	(-5.85 , -4.71)	-5.28 (2.084)	8.23 (0.817)	2.960 (1.9979)	59/18	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-2.09 (-2.754, -1.422)	-0.878 (-1.158,-0.598)	
	Placebo QW (N=213)	-3.19 (0.180)	(-3.54 , -2.84)	-3.27 (2.602)	8.35 (0.906)	5.087 (2.4194)	139/74					0.2860

Subgruppenanalyse: SCORAD 75

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=52)	19 (36.5)	19.08 (4.92, 33.24)	0.0055	2.64 (1.31, 5.32)	0.0066	3.07 (1.46, 6.47)	0.0031	1.85 (1.16, 2.96)	0.0102	0.54 (0.34, 0.86)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=189)	33 (17.5)										0.4723

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=49)	17 (34.7)	21.87 (7.23, 36.51)	0.0013	3.77 (1.66, 8.54)	0.0015	4.04 (1.74, 9.39)	0.0012	3.06 (1.66, 5.64)	0.0003	0.33 (0.18, 0.60)	
	Placebo QW + TCS(N=117)	15 (12.8)										0.4723

Alter (≥ 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=5)	3 (60.0)	37.78 (-13.03, 88.59)	0.2918	5.98 (0.39, 90.68)	0.1975	4.61 (0.51, 41.53)	0.1732	2.43 (0.45, 13.03)	0.3006	0.41 (0.08, 2.21)	
	Placebo QW + TCS(N=9)	2 (22.2)										0.4723

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	21 (33.9)	20.40 (7.67, 33.13)	0.0005	3.33 (1.68, 6.59)	0.0006	3.86 (1.85, 8.07)	0.0003	2.36 (1.44, 3.87)	0.0006	0.42 (0.26, 0.69)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	26 (13.5)										0.6808

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	18 (40.9)	21.24 (5.09, 37.39)	0.0086	2.93 (1.36, 6.32)	0.0061	3.06 (1.39, 6.73)	0.0056	2.06 (1.26, 3.37)	0.0039	0.49 (0.30, 0.79)	
	Placebo QW + TCS(N=122)	24 (19.7)										0.6808

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	15 (41.7)	29.63 (12.40, 46.86)	0.0001	5.22 (2.16, 12.59)	0.0002	6.54 (2.53, 16.92)	0.0001	3.48 (1.83, 6.59)	0.0001	0.29 (0.15, 0.55)	
	Placebo QW + TCS(N=108)	13 (12.0)										0.2523

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	8 (29.6)	19.75 (1.34, 38.16)	0.0130	3.87 (1.28, 11.68)	0.0165	4.71 (1.39, 15.98)	0.0128	3.00 (1.25, 7.20)	0.0139	0.33 (0.14, 0.80)	
	Placebo QW + TCS(N=81)	8 (9.9)										0.2523

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	13 (44.8)	17.12 (-3.39, 37.62)	0.0907	2.13 (0.89, 5.11)	0.0912	2.18 (0.88, 5.36)	0.0907	1.61 (0.95, 2.75)	0.0790	0.62 (0.36, 1.06)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	23 (27.7)										0.2523

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	3 (21.4)	7.48 (-16.38, 31.33)	0.5151	1.68 (0.36, 7.90)	0.5102	1.74 (0.34, 8.95)	0.5090	1.58 (0.46, 5.48)	0.4680	0.63 (0.18, 2.19)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	6 (14.0)										0.2523

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	18 (34.0)	15.51 (1.48, 29.54)	0.0084	2.47 (1.21, 5.04)	0.0130	2.45 (1.17, 5.14)	0.0181	1.69 (1.06, 2.71)	0.0275	0.59 (0.37, 0.94)	
	Placebo QW + TCS(N=168)	31 (18.5)										0.1928

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	21 (39.6)	26.70 (12.46, 40.94)	<0.0001	4.46 (2.08, 9.56)	0.0001	5.26 (2.40, 11.51)	<0.0001	1.42 (1.11, 1.81)	0.0055	0.71 (0.55, 0.90)	
	Placebo QW + TCS(N=147)	19 (12.9)										0.1928

Subgruppenanalyse: SCORAD 90

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=52)	7 (13.5)	6.05 (-3.95, 16.05)	0.2345	1.79 (0.66, 4.87)	0.2517	2.13 (0.72, 6.32)	0.1713	1.56 (0.68, 3.59)	0.2914	0.64 (0.28, 1.47)	
	Placebo QW + TCS(N=189)	14 (7.4)										

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=49)	5 (10.2)	5.08 (-4.29, 14.45)	0.2917	2.15 (0.62, 7.45)	0.2274	2.26 (0.59, 8.60)	0.2319	2.04 (0.65, 6.38)	0.2201	0.49 (0.16, 1.53)	
	Placebo QW + TCS(N=117)	6 (5.1)										

Alter (≥ 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=5)	0					NE (NE, NE)	NE	1.99 (0.03, 147.47)	0.7892	0.50 (0.01, 37.33)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=9)	0										

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	7 (11.3)	5.59 (-2.94, 14.12)	0.1931	2.10 (0.75, 5.87)	0.1581	2.34 (0.77, 7.13)	0.1356	1.79 (0.74, 4.31)	0.1936	0.56 (0.23, 1.35)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	11 (5.7)										.

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	5 (11.4)	3.99 (-6.48, 14.45)	0.5727	1.54 (0.47, 5.02)	0.4740	1.67 (0.49, 5.75)	0.4160	1.50 (0.55, 4.13)	0.4292	0.67 (0.24, 1.83)	
	Placebo QW + TCS(N=122)	9 (7.4)										.

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	2 (5.6)	1.85 (-6.44, 10.14)	0.6236	1.55 (0.27, 8.92)	0.6239	1.58 (0.24, 10.40)	0.6313	1.48 (0.28, 7.67)	0.6416	0.68 (0.13, 3.51)	
	Placebo QW + TCS(N=108)	4 (3.7)										0.3831

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	4 (14.8)	12.35 (-1.47, 26.17)	0.0152	7.22 (1.21, 43.00)	0.0300	10.29 (1.55, 68.29)	0.0158	5.89 (1.16, 29.85)	0.0323	0.17 (0.03, 0.86)	
	Placebo QW + TCS(N=81)	2 (2.5)										0.3831

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	5 (17.2)	2.78 (-12.91, 18.48)	0.7224	1.23 (0.39, 3.86)	0.7203	1.24 (0.38, 4.00)	0.7203	1.19 (0.46, 3.10)	0.7172	0.84 (0.32, 2.18)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	12 (14.5)										0.3831

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	1 (7.1)	2.49 (-12.39, 17.38)	0.7245	1.63 (0.11, 22.98)	0.7194	1.63 (0.11, 23.76)	0.7193	1.50 (0.17, 13.23)	0.7150	0.67 (0.08, 5.88)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	2 (4.7)										0.3831

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	4 (7.5)	-0.79 (-9.03, 7.46)	0.9686	0.91 (0.28, 2.93)	0.8706	0.90 (0.29, 2.78)	0.8556	0.91 (0.31, 2.62)	0.8551	1.10 (0.38, 3.18)	
	Placebo QW + TCS(N=168)	14 (8.3)										0.0638

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	8 (15.1)	11.01 (0.86, 21.17)	0.0094	4.05 (1.26, 13.03)	0.0191	5.38 (1.58, 18.37)	0.0072	3.20 (1.15, 8.91)	0.0258	0.31 (0.11, 0.87)	
	Placebo QW + TCS(N=147)	6 (4.1)										0.0638

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	1 (3.4)	-4.39 (-12.84, 4.05)	0.4516	0.47 (0.05, 4.10)	0.4970	0.51 (0.10, 2.57)	0.4108	0.49 (0.06, 3.71)	0.4832	2.06 (0.27, 15.71)	
	Placebo QW + TCS(N=102)	8 (7.8)										0.1100

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=77)	11 (14.3)	8.65 (0.24, 17.06)	0.0278	2.60 (1.07, 6.31)	0.0351	3.26 (1.24, 8.53)	0.0162	2.19 (1.01, 4.72)	0.0470	0.46 (0.21, 0.99)	
	Placebo QW + TCS(N=213)	12 (5.6)										0.1100

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=52)	43/ 52 (82.7)	25.17 (12.67, 37.66)	0.0008	3.60 (1.64, 7.87)	0.0014	2.93 (1.55, 5.53)	0.0009	1.43 (1.17, 1.74)	0.0005	0.70 (0.57, 0.86)	
	Placebo QW + TCS(N=189)	107/186 (57.5)										

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=49)	42/ 48 (87.5)	40.13 (27.03, 53.23)	<0.0001	8.26 (3.19, 21.33)	<0.0001	5.22 (2.63, 10.34)	<0.0001	1.68 (1.33, 2.10)	<0.0001	0.60 (0.48, 0.75)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=117)	54/114 (47.4)										

Alter (≥ 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=5)	5/ 5 (100.0)	44.44 (11.98, 76.91)	0.1338	5.409E11 (0.00, I)	0.9999	7.56 (0.73, 77.80)	0.0892	NA	NA		
	Placebo QW + TCS(N=9)	5/ 9 (55.6)										

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	50/ 61 (82.0)	31.44 (19.43, 43.44)	<0.0001	4.45 (2.17, 9.12)	<0.0001	3.62 (2.02, 6.50)	<0.0001	1.62 (1.30, 2.00)	<0.0001	0.62 (0.50, 0.77)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	95/188 (50.5)										0.9113

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	40/ 44 (90.9)	32.23 (20.02, 44.44)	0.0001	7.26 (2.42, 21.74)	0.0004	4.28 (2.06, 8.92)	0.0001	1.51 (1.23, 1.85)	<0.0001	0.66 (0.54, 0.81)	
	Placebo QW + TCS(N=122)	71/121 (58.7)										0.9113

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	30/ 36 (83.3)	27.14 (11.71, 42.58)	0.0038	3.91 (1.50, 10.19)	0.0053	3.18 (1.46, 6.96)	0.0037	1.52 (1.22, 1.88)	0.0002	0.66 (0.53, 0.82)	
	Placebo QW + TCS(N=108)	59/105 (56.2)										

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	22/ 26 (84.6)	38.94 (21.33, 56.54)	0.0006	6.53 (2.06, 20.67)	0.0014	4.76 (1.96, 11.51)	0.0005	1.85 (1.39, 2.47)	<0.0001	0.54 (0.41, 0.72)	
	Placebo QW + TCS(N=81)	37/ 81 (45.7)										

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	24/ 29 (82.8)	23.50 (6.08, 40.92)	0.0235	3.33 (1.14, 9.66)	0.0272	2.80 (1.15, 6.81)	0.0230	1.36 (1.05, 1.76)	0.0196	0.74 (0.57, 0.95)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	48/ 81 (59.3)										

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	14/ 14 (100.0)	47.62 (32.51, 62.72)	0.0014	2.678E11 (0.00, I)	0.9998	7.67 (2.19, 26.79)	0.0014	1.96 (., .)	<0.0001	0.51 (., .)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	22/ 42 (52.4)										

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	46/ 52 (88.5)	36.02 (24.45, 47.59)	<0.0001	7.35 (2.96, 18.26)	<0.0001	4.52 (2.39, 8.56)	<0.0001	1.68 (1.39, 2.04)	<0.0001	0.59 (0.49, 0.72)	
	Placebo QW + TCS(N=168)	86/164 (52.4)										1.0000

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	44/ 53 (83.0)	27.85 (14.90, 40.80)	0.0005	4.07 (1.83, 9.05)	0.0006	3.27 (1.71, 6.25)	0.0003	1.53 (1.22, 1.93)	0.0003	0.65 (0.52, 0.82)	
	Placebo QW + TCS(N=147)	80/145 (55.2)										1.0000

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	21/ 28 (75.0)	33.76 (14.97, 52.56)	0.0013	5.25 (1.88, 14.63)	0.0015	3.82 (1.65, 8.83)	0.0017	1.78 (1.25, 2.54)	0.0014	0.56 (0.39, 0.80)	
	Placebo QW + TCS(N=102)	40/ 97 (41.2)										0.2949

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=77)	69/ 77 (89.6)	30.18 (20.68, 39.67)	<0.0001	5.86 (2.67, 12.82)	<0.0001	3.94 (2.26, 6.86)	<0.0001	1.51 (1.29, 1.77)	<0.0001	0.66 (0.56, 0.77)	
	Placebo QW + TCS(N=213)	126/212 (59.4)										0.2949

Subgruppenanalyse: Veränderung des POEM

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-12.9 (0.47)	(-13.8 , -11.9)	-12.8 (7.40)	20.0 (6.26)	7.22 (5.417)	184/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-8.30, -5.76)	-1.129 (-1.333,-0.925)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-11.8 (0.90)	(-13.5 , -10.0)	-12.1 (6.95)	20.5 (5.15)	8.44 (6.059)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-5.9 (-7.90, -3.97)	-0.954 (-1.269,-0.638)	
	Placebo QW (N=189)	-5.8 (0.47)	(-6.8 , -4.9)	-6.0 (7.33)	20.4 (6.00)	14.39 (7.347)	170/19					0.8641
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-12.9 (0.50)	(-13.9 , -11.9)	-13.0 (7.74)	20.0 (6.26)	7.02 (5.866)	175/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-5.8 (-7.24, -4.45)	-0.902 (-1.117,-0.687)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-12.5 (0.94)	(-14.4 , -10.7)	-13.1 (6.68)	20.5 (5.15)	7.41 (5.918)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-5.5 (-7.54, -3.41)	-0.845 (-1.164,-0.527)	
	Placebo QW (N=189)	-7.1 (0.52)	(-8.1 , -6.0)	-7.4 (7.36)	20.4 (6.00)	13.00 (7.347)	150/39					0.9883

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-13.6 (0.60)	(-14.8 , -12.5)	-13.9 (6.77)	20.2 (5.78)	6.22 (5.493)	106/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.2 (-8.75, -5.58)	-1.189 (-1.453,-0.925)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-13.8 (0.89)	(-15.6 , -12.1)	-14.4 (7.39)	20.5 (6.10)	6.11 (6.021)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.4 (-9.42, -5.33)	-1.224 (-1.563,-0.885)	
	Placebo QW (N=117)	-6.5 (0.60)	(-7.6 , -5.3)	-6.3 (7.05)	19.3 (5.98)	13.03 (7.048)	112/5					0.8641
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-13.4 (0.67)	(-14.7 , -12.1)	-13.7 (7.26)	20.2 (5.78)	6.50 (6.281)	105/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-8.76, -5.19)	-1.050 (-1.319,-0.782)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-14.8 (0.99)	(-16.7 , -12.8)	-15.3 (7.24)	20.5 (6.10)	5.27 (4.740)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-8.3 (-10.59, -6.05)	-1.253 (-1.595,-0.911)	
	Placebo QW (N=117)	-6.5 (0.67)	(-7.8 , -5.2)	-6.1 (8.06)	19.3 (5.98)	13.17 (7.664)	105/12					0.9883

Alter (≥ 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	-13.2 (1.96)	(-17.0 , -9.3)	-14.7 (6.85)	20.6 (5.52)	5.93 (4.573)	12/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0042	-6.5 (-10.98, -2.06)	-1.285 (-2.164,-0.405)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	-9.7 (3.18)	(-15.9 , -3.4)	-10.1 (4.19)	15.0 (5.15)	4.90 (6.388)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.3962	-3.0 (-9.93, 3.93)	-0.591 (-1.956,0.775)	
	Placebo QW (N=9)	-6.7 (1.99)	(-10.5 , -2.8)	-9.1 (6.99)	21.2 (5.24)	12.11 (8.131)	9/0					0.8641
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	-15.4 (33.92)	(-82.0 , 51.2)	-14.8 (7.86)	20.6 (5.52)	5.78 (5.287)	11/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.8899	-5.5 (-83.22, 72.25)	-0.070 (-1.067,0.926)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	-9.8 (66.38)	(-141.1 , 121.6)	-7.5 (8.10)	15.0 (5.15)	7.47 (12.854)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.9980	0.2 (-135.99, 136.34)	0.002 (-1.737,1.741)	
	Placebo QW (N=9)	-9.9 (40.40)	(-89.6 , 69.7)	-11.2 (16.61)	21.2 (5.24)	9.98 (15.790)	8/1					0.9883

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-12.7 (0.47)	(-13.6 , -11.8)	-12.6 (7.30)	19.5 (6.31)	6.91 (5.662)	181/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.7 (-8.01, -5.47)	-1.077 (-1.280,-0.874)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-12.5 (0.81)	(-14.1 , -10.9)	-12.3 (7.23)	19.3 (5.86)	7.04 (5.672)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.39, -4.76)	-1.050 (-1.340,-0.760)	
	Placebo QW (N=193)	-5.9 (0.47)	(-6.8 , -5.0)	-6.0 (7.42)	19.9 (6.17)	13.82 (7.528)	179/14					0.8657
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-12.5 (0.50)	(-13.5 , -11.5)	-12.5 (7.41)	19.5 (6.31)	7.04 (5.981)	175/16	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.3 (-7.69, -4.96)	-0.951 (-1.157,-0.745)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-13.0 (0.86)	(-14.7 , -11.3)	-12.8 (6.87)	19.3 (5.86)	6.45 (5.229)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.8 (-8.73, -4.87)	-1.023 (-1.314,-0.732)	
	Placebo QW (N=193)	-6.2 (0.51)	(-7.2 , -5.2)	-6.4 (7.92)	19.9 (6.17)	13.48 (7.978)	165/28					0.9344

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-13.8 (0.56)	(-14.9 , -12.7)	-14.3 (6.84)	20.9 (5.55)	6.67 (5.111)	121/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.3 (-8.77, -5.76)	-1.224 (-1.479,-0.970)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-13.3 (0.94)	(-15.2 , -11.5)	-14.3 (6.92)	21.7 (5.18)	7.36 (6.637)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.8 (-8.90, -4.66)	-1.143 (-1.500,-0.786)	
	Placebo QW (N=122)	-6.6 (0.57)	(-7.7 , -5.4)	-6.5 (6.83)	20.3 (5.69)	13.73 (6.897)	112/10					0.8657
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-14.1 (0.61)	(-15.3 , -12.9)	-14.7 (7.58)	20.9 (5.55)	6.24 (5.937)	116/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.26, -4.85)	-1.036 (-1.306,-0.767)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-14.7 (1.00)	(-16.6 , -12.7)	-15.8 (6.58)	21.7 (5.18)	5.89 (5.641)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.1 (-9.41, -4.83)	-1.126 (-1.488,-0.764)	
	Placebo QW (N=122)	-7.5 (0.66)	(-8.8 , -6.2)	-7.6 (7.30)	20.3 (5.69)	12.72 (6.828)	98/24					0.9344

Region (Nord- und Südamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-14.0 (0.60)	(-15.1 , -12.8)	-14.2 (6.93)	20.9 (5.92)	6.75 (5.552)	103/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.8 (-8.46, -5.17)	-1.127 (-1.398,-0.855)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-14.0 (1.02)	(-16.0 , -12.0)	-13.6 (7.45)	20.0 (5.25)	6.38 (6.704)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.8 (-9.14, -4.52)	-1.129 (-1.512,-0.747)	
	Placebo QW (N=108)	-7.1 (0.60)	(-8.3 , -6.0)	-7.0 (6.78)	20.3 (5.93)	13.34 (6.719)	98/10					0.1448
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-14.4 (0.68)	(-15.7 , -13.1)	-14.7 (7.17)	20.9 (5.92)	6.22 (5.890)	98/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.0 (-8.90, -5.11)	-1.048 (-1.331,-0.764)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-14.0 (1.13)	(-16.2 , -11.8)	-13.7 (6.81)	20.0 (5.25)	6.25 (6.892)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.7 (-9.26, -4.05)	-0.995 (-1.384,-0.605)	
	Placebo QW (N=108)	-7.4 (0.71)	(-8.8 , -6.0)	-7.3 (7.76)	20.3 (5.93)	13.02 (7.373)	85/23					0.2142

Region (Asien-Pazifik)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-13.3 (0.69)	(-14.6 , -11.9)	-13.0 (7.13)	19.4 (6.45)	6.40 (5.326)	78/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.5 (-9.37, -5.55)	-1.214 (-1.525,-0.903)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-13.4 (1.19)	(-15.7 , -11.1)	-13.6 (8.11)	20.1 (5.66)	6.48 (5.098)	26/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.6 (-10.26, -4.87)	-1.230 (-1.668,-0.792)	
	Placebo QW (N=81)	-5.8 (0.69)	(-7.2 , -4.5)	-6.1 (7.69)	20.2 (5.75)	14.06 (7.410)	78/3					0.1448
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-13.6 (0.71)	(-15.0 , -12.2)	-13.3 (7.21)	19.4 (6.45)	6.12 (5.091)	74/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-8.0 (-10.03, -6.04)	-1.290 (-1.610,-0.970)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-14.0 (1.22)	(-16.4 , -11.6)	-14.2 (7.43)	20.1 (5.66)	5.88 (4.228)	25/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-8.4 (-11.20, -5.67)	-1.354 (-1.798,-0.910)	
	Placebo QW (N=81)	-5.5 (0.72)	(-7.0 , -4.1)	-5.8 (8.12)	20.2 (5.75)	14.33 (7.633)	71/10					0.2142

Region (Osteuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-11.7 (0.70)	(-13.0 , -10.3)	-11.7 (7.17)	19.2 (5.88)	7.47 (5.089)	77/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-5.3 (-7.25, -3.41)	-0.867 (-1.179,-0.554)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-10.7 (1.18)	(-13.0 , -8.4)	-10.9 (5.48)	19.4 (5.78)	8.54 (5.719)	26/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0015	-4.4 (-7.05, -1.68)	-0.710 (-1.147,-0.273)	
	Placebo QW (N=83)	-6.3 (0.69)	(-7.7 , -5.0)	-6.3 (7.51)	19.0 (6.17)	12.75 (7.663)	77/6					0.1448
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-12.3 (0.71)	(-13.6 , -10.9)	-12.3 (8.20)	19.2 (5.88)	6.92 (5.847)	77/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.1 (-6.10, -2.17)	-0.654 (-0.965,-0.343)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-13.3 (1.21)	(-15.7 , -11.0)	-13.5 (6.20)	19.4 (5.78)	5.87 (4.056)	27/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	-5.2 (-7.97, -2.49)	-0.827 (-1.260,-0.394)	
	Placebo QW (N=83)	-8.1 (0.71)	(-9.5 , -6.7)	-8.0 (7.34)	19.0 (6.17)	11.01 (7.277)	72/11					0.2142

Region (Westeuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-14.7 (0.96)	(-16.6 , -12.8)	-14.4 (7.56)	21.0 (5.71)	6.57 (6.022)	44/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-9.8 (-12.50, -7.08)	-1.543 (-1.970,-1.116)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-14.7 (1.83)	(-18.3 , -11.1)	-15.6 (6.63)	23.2 (6.29)	7.59 (7.514)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-9.8 (-13.82, -5.75)	-1.541 (-2.177,-0.905)	
	Placebo QW (N=43)	-4.9 (1.03)	(-6.9 , -2.9)	-4.6 (6.44)	21.0 (6.15)	16.40 (7.162)	38/5					0.1448
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-12.5 (1.16)	(-14.8 , -10.2)	-12.4 (7.69)	21.0 (5.71)	8.58 (7.517)	42/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0001	-6.6 (-9.87, -3.25)	-0.874 (-1.316,-0.433)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-15.0 (2.19)	(-19.3 , -10.7)	-16.1 (7.35)	23.2 (6.29)	7.10 (5.733)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0003	-9.1 (-14.03, -4.14)	-1.210 (-1.869,-0.552)	
	Placebo QW (N=43)	-6.0 (1.27)	(-8.5 , -3.5)	-5.9 (7.84)	21.0 (6.15)	15.11 (8.118)	35/8					0.2142

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-11.8 (0.98)	(-13.8 , -9.9)	-12.6 (7.07)	19.4 (6.11)	6.74 (5.262)	160/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-7.85, -5.26)	-1.100 (-1.317,-0.883)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-11.4 (1.22)	(-13.8 , -9.0)	-11.6 (6.82)	18.3 (5.86)	6.71 (6.019)	49/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.1 (-8.03, -4.24)	-1.029 (-1.347,-0.711)	
	Placebo QW (N=168)	-5.3 (0.96)	(-7.2 , -3.4)	-5.7 (6.71)	18.8 (5.87)	13.06 (7.184)	153/15					0.5822
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-13.0 (1.06)	(-15.1 , -10.9)	-12.5 (7.71)	19.4 (6.11)	6.91 (6.058)	152/19	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-5.7 (-7.07, -4.23)	-0.884 (-1.106,-0.662)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-14.1 (1.31)	(-16.6 , -11.5)	-12.8 (5.90)	18.3 (5.86)	5.46 (5.058)	48/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-6.7 (-8.74, -4.65)	-1.047 (-1.366,-0.727)	
	Placebo QW (N=168)	-7.4 (1.05)	(-9.4 , -5.3)	-6.5 (7.37)	18.8 (5.87)	12.32 (7.286)	137/31					0.3309

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-14.5 (1.68)	(-17.8 , -11.2)	-13.9 (7.20)	20.9 (5.90)	6.99 (5.636)	142/5	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.4 (-8.92, -5.97)	-1.169 (-1.401,-0.937)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-14.3 (1.74)	(-17.7 , -10.9)	-14.7 (7.14)	22.3 (4.78)	7.59 (6.214)	50/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.3 (-9.31, -5.22)	-1.141 (-1.463,-0.820)	
	Placebo QW (N=147)	-7.0 (1.68)	(-10.3 , -3.7)	-6.8 (7.69)	21.4 (5.82)	14.59 (7.346)	138/9					0.5822
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-17.0 (1.76)	(-20.5 , -13.6)	-14.3 (7.29)	20.9 (5.90)	6.63 (5.880)	139/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-7.3 (-8.82, -5.70)	-1.088 (-1.322,-0.854)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-16.9 (1.82)	(-20.5 , -13.4)	-15.3 (7.55)	22.3 (4.78)	6.92 (5.639)	51/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-7.2 (-9.32, -5.02)	-1.074 (-1.396,-0.752)	
	Placebo QW (N=147)	-9.8 (1.76)	(-13.2 , -6.3)	-7.4 (8.11)	21.4 (5.82)	14.03 (7.743)	126/21					0.3309

Subgruppenanalyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-3.9 (0.15)	(-4.2 , -3.6)	-3.9 (3.27)	4.7 (3.30)	0.83 (1.456)	183/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-1.90, -1.08)	-0.744 (-0.950,-0.539)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-3.8 (0.29)	(-4.3 , -3.2)	-4.4 (3.23)	5.4 (3.31)	1.02 (1.862)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-2.00, -0.72)	-0.679 (-0.997,-0.361)	
	Placebo QW (N=189)	-2.4 (0.16)	(-2.7 , -2.1)	-2.6 (3.27)	4.9 (3.22)	2.36 (2.627)	170/19					0.9401
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-4.1 (0.14)	(-4.4 , -3.9)	-4.0 (3.24)	4.7 (3.30)	0.68 (1.377)	173/20	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.57, -0.81)	-0.662 (-0.872,-0.453)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-4.1 (0.27)	(-4.6 , -3.6)	-4.6 (3.25)	5.4 (3.31)	0.79 (1.527)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.75, -0.59)	-0.650 (-0.972,-0.328)	
	Placebo QW (N=189)	-2.9 (0.14)	(-3.2 , -2.6)	-3.0 (3.05)	4.9 (3.22)	1.92 (2.272)	150/39					1.0000

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-4.1 (0.22)	(-4.5 , -3.6)	-4.0 (2.97)	5.0 (3.19)	0.97 (1.674)	106/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-2.10, -0.94)	-0.691 (-0.954,-0.428)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-3.9 (0.33)	(-4.5 , -3.2)	-4.5 (3.27)	6.0 (2.90)	1.43 (2.066)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0005	-1.3 (-2.09, -0.58)	-0.606 (-0.948,-0.264)	
	Placebo QW (N=117)	-2.5 (0.22)	(-3.0 , -2.1)	-2.4 (3.27)	4.8 (3.34)	2.45 (2.895)	111/6					0.9401
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-4.1 (0.21)	(-4.5 , -3.7)	-4.0 (3.25)	5.0 (3.19)	0.94 (1.672)	105/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.1 (-1.68, -0.58)	-0.551 (-0.819,-0.282)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-4.0 (0.31)	(-4.6 , -3.4)	-4.7 (3.23)	6.0 (2.90)	1.26 (1.943)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0048	-1.0 (-1.74, -0.31)	-0.500 (-0.847,-0.152)	
	Placebo QW (N=117)	-3.0 (0.21)	(-3.4 , -2.6)	-2.8 (3.12)	4.8 (3.34)	2.03 (2.499)	105/12					1.0000

Alter (≥ 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	-4.3 (0.78)	(-5.8 , -2.7)	-4.4 (3.57)	4.9 (3.25)	0.51 (0.947)	12/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0097	-2.3 (-4.08, -0.56)	-1.156 (-2.031,-0.280)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	-2.5 (1.23)	(-4.9 , -0.1)	-2.7 (3.42)	4.5 (4.00)	1.72 (1.817)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.6707	-0.6 (-3.18, 2.04)	-0.281 (-1.578,1.016)	
	Placebo QW (N=9)	-1.9 (0.79)	(-3.5 , -0.4)	-2.7 (3.08)	5.5 (3.36)	2.81 (3.536)	9/0					0.9401
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	-3.7 (1.60)	(-6.8 , -0.5)	-4.4 (3.46)	4.9 (3.25)	0.56 (1.008)	11/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.2957	-2.4 (-6.92, 2.12)	-0.631 (-1.819,0.556)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	-3.2 (2.34)	(-7.8 , 1.4)	-3.9 (4.47)	4.5 (4.00)	0.58 (0.704)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.5714	-1.9 (-8.58, 4.76)	-0.501 (-2.250,1.248)	
	Placebo QW (N=9)	-1.3 (2.61)	(-6.5 , 3.9)	-2.4 (2.55)	5.5 (3.36)	3.12 (3.347)	8/1					1.0000

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-3.9 (0.15)	(-4.2 , -3.5)	-3.8 (3.14)	4.7 (3.27)	0.92 (1.570)	180/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.6 (-1.99, -1.15)	-0.757 (-0.961,-0.553)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-3.6 (0.27)	(-4.1 , -3.1)	-3.8 (2.82)	5.1 (3.06)	1.30 (1.948)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.3 (-1.90, -0.70)	-0.626 (-0.916,-0.336)	
	Placebo QW (N=193)	-2.3 (0.16)	(-2.6 , -2.0)	-2.4 (3.16)	4.9 (3.32)	2.54 (2.788)	178/15					0.8514
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-3.9 (0.15)	(-4.2 , -3.6)	-3.8 (3.22)	4.7 (3.27)	0.89 (1.636)	173/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.3 (-1.76, -0.90)	-0.651 (-0.859,-0.443)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-3.7 (0.27)	(-4.2 , -3.2)	-4.0 (2.98)	5.1 (3.06)	1.16 (1.795)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	-1.2 (-1.76, -0.56)	-0.567 (-0.860,-0.274)	
	Placebo QW (N=193)	-2.6 (0.16)	(-2.9 , -2.3)	-2.6 (3.10)	4.9 (3.32)	2.27 (2.625)	164/29					0.6503

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-4.3 (0.20)	(-4.7 , -3.9)	-4.2 (3.23)	5.0 (3.23)	0.78 (1.441)	121/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-1.93, -0.87)	-0.670 (-0.924,-0.417)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-4.1 (0.33)	(-4.8 , -3.4)	-5.1 (3.67)	6.2 (3.25)	1.14 (1.947)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0013	-1.2 (-1.98, -0.48)	-0.589 (-0.948,-0.230)	
	Placebo QW (N=122)	-2.9 (0.20)	(-3.3 , -2.5)	-2.7 (3.39)	4.9 (3.18)	2.19 (2.688)	112/10					0.8514
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-4.5 (0.16)	(-4.8 , -4.2)	-4.4 (3.28)	5.0 (3.23)	0.58 (1.189)	116/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.0 (-1.46, -0.62)	-0.634 (-0.893,-0.376)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-4.4 (0.27)	(-4.9 , -3.9)	-5.4 (3.53)	6.2 (3.25)	0.81 (1.616)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0016	-1.0 (-1.57, -0.37)	-0.589 (-0.956,-0.223)	
	Placebo QW (N=122)	-3.4 (0.16)	(-3.7 , -3.1)	-3.3 (2.99)	4.9 (3.18)	1.63 (2.003)	99/23					0.6503

Region (Nord- und Südamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-4.2 (0.21)	(-4.7 , -3.8)	-4.2 (3.10)	5.1 (3.22)	0.88 (1.490)	103/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.6 (-2.14, -0.96)	-0.720 (-0.994,-0.447)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-3.7 (0.37)	(-4.4 , -3.0)	-4.2 (3.23)	5.8 (3.08)	1.64 (2.491)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0193	-1.0 (-1.84, -0.16)	-0.466 (-0.856,-0.075)	
	Placebo QW (N=108)	-2.7 (0.22)	(-3.1 , -2.3)	-2.5 (3.13)	4.9 (3.27)	2.39 (2.790)	97/11					0.0203
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-4.5 (0.19)	(-4.8 , -4.1)	-4.4 (3.21)	5.1 (3.22)	0.63 (1.172)	97/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-1.98, -0.91)	-0.765 (-1.049,-0.481)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-4.0 (0.32)	(-4.6 , -3.3)	-4.5 (3.40)	5.8 (3.08)	1.31 (2.072)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0134	-0.9 (-1.67, -0.19)	-0.493 (-0.884,-0.102)	
	Placebo QW (N=108)	-3.0 (0.20)	(-3.4 , -2.6)	-2.9 (2.91)	4.9 (3.27)	2.04 (2.414)	85/23					0.3107

Region (Asien-Pazifik)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-4.1 (0.24)	(-4.5 , -3.6)	-3.9 (3.27)	4.8 (3.23)	0.87 (1.531)	78/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-2.05, -0.74)	-0.663 (-0.974,-0.351)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-4.4 (0.41)	(-5.2 , -3.6)	-4.7 (3.57)	5.3 (3.34)	0.60 (0.763)	26/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0002	-1.7 (-2.66, -0.81)	-0.824 (-1.263,-0.384)	
	Placebo QW (N=81)	-2.7 (0.24)	(-3.1 , -2.2)	-2.6 (3.76)	4.9 (3.42)	2.28 (2.826)	78/3					0.0203
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-4.2 (0.23)	(-4.6 , -3.7)	-4.1 (3.25)	4.8 (3.23)	0.77 (1.443)	74/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.4 (-2.09, -0.79)	-0.700 (-1.017,-0.384)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-4.6 (0.40)	(-5.4 , -3.8)	-4.9 (3.60)	5.3 (3.34)	0.42 (0.653)	25/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.9 (-2.78, -0.96)	-0.911 (-1.355,-0.467)	
	Placebo QW (N=81)	-2.7 (0.24)	(-3.2 , -2.2)	-2.7 (3.53)	4.9 (3.42)	2.22 (2.773)	71/10					0.3107

Region (Osteuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-3.4 (0.20)	(-3.8 , -3.1)	-3.3 (3.09)	4.1 (3.31)	0.76 (1.364)	76/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0004	-1.0 (-1.50, -0.43)	-0.558 (-0.869,-0.248)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-3.2 (0.34)	(-3.9 , -2.5)	-3.9 (3.12)	5.0 (3.20)	1.18 (1.764)	26/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0701	-0.7 (-1.48, 0.06)	-0.412 (-0.857,0.034)	
	Placebo QW (N=83)	-2.5 (0.19)	(-2.9 , -2.1)	-2.4 (3.08)	4.1 (2.97)	1.73 (2.083)	77/6					0.0203
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-3.6 (0.17)	(-4.0 , -3.3)	-3.5 (3.18)	4.1 (3.31)	0.57 (1.272)	76/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0012	-0.8 (-1.26, -0.31)	-0.522 (-0.838,-0.206)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-3.6 (0.30)	(-4.2 , -3.0)	-4.3 (3.02)	5.0 (3.20)	0.72 (1.187)	27/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0255	-0.8 (-1.44, -0.09)	-0.512 (-0.962,-0.063)	
	Placebo QW (N=83)	-2.9 (0.17)	(-3.2 , -2.5)	-2.8 (2.97)	4.1 (2.97)	1.37 (1.796)	72/11					0.3107

Region (Westeuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-4.9 (0.36)	(-5.6 , -4.2)	-4.6 (3.26)	5.5 (3.08)	0.95 (1.853)	44/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-2.7 (-3.75, -1.71)	-1.161 (-1.596,-0.726)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-4.9 (0.66)	(-6.2 , -3.6)	-5.3 (2.84)	6.6 (2.99)	1.26 (1.804)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0003	-2.7 (-4.21, -1.25)	-1.163 (-1.792,-0.533)	
	Placebo QW (N=43)	-2.2 (0.38)	(-2.9 , -1.4)	-2.4 (3.00)	6.4 (3.08)	3.94 (3.097)	38/5					0.0203
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-4.4 (0.36)	(-5.2 , -3.7)	-4.2 (3.47)	5.5 (3.08)	1.38 (2.215)	42/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0674	-1.0 (-2.01, 0.07)	-0.415 (-0.859,0.030)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-4.3 (0.71)	(-5.7 , -2.9)	-4.7 (3.19)	6.6 (2.99)	1.81 (2.361)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.3204	-0.8 (-2.34, 0.77)	-0.337 (-1.003,0.329)	
	Placebo QW (N=43)	-3.5 (0.39)	(-4.2 , -2.7)	-3.8 (2.81)	6.4 (3.08)	2.54 (2.471)	35/8					0.3107

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-2.8 (0.33)	(-3.4 , -2.1)	-3.4 (2.99)	4.3 (3.13)	0.88 (1.535)	160/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.2 (-1.64, -0.80)	-0.625 (-0.842,-0.408)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-2.3 (0.41)	(-3.1 , -1.5)	-3.4 (3.03)	4.9 (3.10)	1.51 (2.205)	49/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0254	-0.7 (-1.35, -0.09)	-0.367 (-0.689,-0.045)	
	Placebo QW (N=168)	-1.6 (0.32)	(-2.2 , -0.9)	-2.1 (2.86)	4.1 (3.16)	2.05 (2.566)	153/15					0.0249
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	-3.5 (0.30)	(-4.1 , -2.9)	-3.6 (3.02)	4.3 (3.13)	0.76 (1.441)	151/20	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.0 (-1.43, -0.62)	-0.569 (-0.794,-0.344)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-3.3 (0.38)	(-4.0 , -2.5)	-3.8 (3.16)	4.9 (3.10)	1.14 (1.822)	48/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0120	-0.8 (-1.37, -0.17)	-0.428 (-0.762,-0.094)	
	Placebo QW (N=168)	-2.5 (0.29)	(-3.1 , -1.9)	-2.4 (2.69)	4.1 (3.16)	1.73 (2.285)	138/30					0.1599

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-4.9 (0.58)	(-6.0 , -3.7)	-4.5 (3.29)	5.4 (3.31)	0.86 (1.516)	141/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.9 (-2.37, -1.35)	-0.849 (-1.082,-0.616)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-4.9 (0.60)	(-6.1 , -3.7)	-5.3 (3.18)	6.3 (3.09)	0.96 (1.576)	50/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.9 (-2.60, -1.20)	-0.867 (-1.188,-0.547)	
	Placebo QW (N=147)	-3.0 (0.58)	(-4.1 , -1.9)	-3.0 (3.59)	5.8 (3.16)	2.78 (2.889)	137/10					0.0249
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	-5.2 (0.53)	(-6.3 , -4.2)	-4.6 (3.43)	5.4 (3.31)	0.78 (1.520)	138/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-1.93, -0.99)	-0.727 (-0.960,-0.494)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	-5.3 (0.55)	(-6.3 , -4.2)	-5.4 (3.21)	6.3 (3.09)	0.87 (1.590)	51/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-1.5 (-2.11, -0.82)	-0.731 (-1.053,-0.409)	
	Placebo QW (N=147)	-3.8 (0.53)	(-4.8 , -2.7)	-3.5 (3.35)	5.8 (3.16)	2.30 (2.510)	125/22					0.1599

Subgruppenanalyse: Veränderung der EQ-5D VAS

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	21.8 (1.25)	(19.3 , 24.2)	22.0 (22.58)	55.6 (22.77)	77.53 (15.766)	183/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	12.3 (8.94, 15.71)	0.746 (0.541,0.950)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	18.4 (2.38)	(13.7 , 23.1)	16.7 (18.91)	58.4 (22.10)	75.04 (17.079)	47/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0008	8.9 (3.72, 14.14)	0.540 (0.225,0.856)	
	Placebo QW (N=189)	9.5 (1.27)	(7.0 , 12.0)	9.8 (21.96)	55.2 (22.87)	65.07 (20.067)	171/18					0.6020
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	22.5 (1.21)	(20.2 , 24.9)	23.5 (23.42)	55.6 (22.77)	79.02 (15.850)	174/19	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	7.1 (3.85, 10.40)	0.456 (0.246,0.665)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	20.1 (2.26)	(15.7 , 24.5)	19.4 (19.03)	58.4 (22.10)	77.76 (16.784)	47/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0644	4.7 (-0.28, 9.64)	0.299 (-0.018,0.617)	
	Placebo QW (N=189)	15.4 (1.25)	(13.0 , 17.9)	16.5 (21.69)	55.2 (22.87)	71.74 (17.043)	150/39					1.0000

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	21.3 (1.63)	(18.1 , 24.5)	23.6 (24.52)	55.6 (22.50)	79.14 (16.506)	106/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0001	8.4 (4.11, 12.76)	0.514 (0.250,0.778)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	20.5 (2.42)	(15.7 , 25.2)	21.1 (24.20)	57.9 (22.60)	78.98 (17.770)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0071	7.6 (2.08, 13.18)	0.465 (0.127,0.804)	
	Placebo QW (N=117)	12.8 (1.63)	(9.6 , 16.0)	13.2 (21.35)	58.3 (24.17)	71.57 (18.882)	111/6					0.6020
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	22.2 (1.66)	(18.9 , 25.5)	24.4 (24.45)	55.6 (22.50)	79.94 (17.885)	105/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0004	7.9 (3.50, 12.34)	0.476 (0.210,0.741)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	21.1 (2.45)	(16.3 , 25.9)	21.6 (23.28)	57.9 (22.60)	79.46 (15.101)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0180	6.8 (1.17, 12.50)	0.410 (0.070,0.751)	
	Placebo QW (N=117)	14.3 (1.67)	(11.0 , 17.6)	14.6 (21.52)	58.3 (24.17)	72.95 (18.776)	105/12					1.0000

Alter (≥ 65 Jahre)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	20.3 (7.39)	(5.8 , 34.8)	14.3 (26.44)	66.7 (23.33)	80.95 (15.192)	12/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.2949	7.4 (-6.46, 21.28)	0.470 (-0.409,1.349)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	19.9 (10.10)	(0.1 , 39.7)	26.7 (32.76)	51.0 (30.01)	77.69 (23.597)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.4763	7.0 (-12.31, 26.37)	0.445 (-0.780,1.671)	
	Placebo QW (N=9)	12.9 (7.26)	(-1.4 , 27.1)	15.1 (21.69)	59.2 (33.63)	74.33 (29.694)	9/0					0.6020
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	17.8 (102.19)	(-182.5 , 218.1)	10.6 (60.60)	66.7 (23.33)	77.27 (53.290)	11/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	1.0000	0.0 (-266.89, 266.90)	0.000 (-1.147,1.147)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	17.1 (149.66)	(-276.3 , 310.4)	26.5 (29.67)	51.0 (30.01)	77.46 (32.854)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.9961	-0.8 (-311.20, 309.67)	-0.003 (-1.340,1.334)	
	Placebo QW (N=9)	17.8 (141.05)	(-260.7 , 296.4)	18.0 (35.25)	59.2 (33.63)	77.17 (34.004)	8/1					1.0000

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	20.8 (1.19)	(18.4 , 23.1)	21.4 (23.34)	57.4 (23.53)	78.78 (15.199)	180/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	10.5 (7.25, 13.76)	0.661 (0.457,0.866)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	17.8 (2.07)	(13.7 , 21.8)	15.3 (19.30)	61.5 (20.97)	76.81 (16.300)	58/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0014	7.5 (2.90, 12.14)	0.473 (0.182,0.764)	
	Placebo QW (N=193)	10.3 (1.20)	(7.9 , 12.6)	10.7 (21.21)	57.2 (23.57)	67.95 (20.241)	179/14					0.6171
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	20.2 (1.20)	(17.8 , 22.6)	21.0 (24.25)	57.4 (23.53)	78.35 (17.228)	174/17	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0001	6.5 (3.23, 9.86)	0.408 (0.201,0.614)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	19.7 (2.10)	(15.6 , 23.8)	17.7 (19.48)	61.5 (20.97)	79.21 (14.711)	58/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0131	6.0 (1.27, 10.78)	0.375 (0.079,0.672)	
	Placebo QW (N=193)	13.7 (1.24)	(11.2 , 16.1)	14.5 (20.04)	57.2 (23.57)	71.71 (18.696)	164/29					0.4894

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	22.8 (1.67)	(19.6 , 26.1)	23.5 (23.45)	53.9 (21.40)	77.47 (17.087)	121/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	10.4 (5.88, 14.86)	0.586 (0.332,0.840)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	23.5 (2.78)	(18.1 , 29.0)	25.2 (24.82)	52.5 (23.81)	77.69 (18.883)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0006	11.0 (4.77, 17.30)	0.623 (0.269,0.977)	
	Placebo QW (N=122)	12.5 (1.70)	(9.1 , 15.8)	12.2 (22.51)	55.4 (23.90)	67.56 (19.955)	112/10					0.6171
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	26.8 (1.59)	(23.7 , 29.9)	28.0 (22.87)	53.9 (21.40)	81.95 (15.556)	116/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	9.6 (5.23, 13.99)	0.580 (0.315,0.844)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	23.6 (2.63)	(18.5 , 28.8)	25.8 (23.35)	52.5 (23.81)	78.30 (17.521)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0344	6.4 (0.47, 12.40)	0.388 (0.028,0.748)	
	Placebo QW (N=122)	17.2 (1.68)	(13.9 , 20.5)	17.2 (24.58)	55.4 (23.90)	72.60 (17.360)	99/23					0.4894

Region (Nord- und Südamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	16.5 (1.58)	(13.4 , 19.6)	17.3 (23.95)	63.3 (22.43)	80.61 (16.359)	103/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0187	5.2 (0.86, 9.48)	0.325 (0.054,0.597)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	14.5 (2.68)	(9.2 , 19.7)	14.2 (19.76)	64.8 (20.44)	79.02 (17.892)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.3192	3.1 (-2.98, 9.14)	0.194 (-0.188,0.576)	
	Placebo QW (N=108)	11.4 (1.58)	(8.3 , 14.5)	10.6 (17.96)	65.6 (19.61)	76.17 (16.964)	97/11					0.0184
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	20.7 (1.47)	(17.8 , 23.5)	21.6 (22.33)	63.3 (22.43)	84.95 (13.209)	98/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	9.4 (5.32, 13.45)	0.642 (0.364,0.920)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	17.6 (2.47)	(12.7 , 22.4)	17.5 (18.12)	64.8 (20.44)	82.31 (13.366)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0289	6.3 (0.65, 11.95)	0.431 (0.045,0.818)	
	Placebo QW (N=108)	11.3 (1.51)	(8.3 , 14.2)	10.7 (18.75)	65.6 (19.61)	76.24 (17.872)	85/23					0.8340

Region (Asien-Pazifik)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	23.6 (1.94)	(19.8 , 27.4)	24.1 (23.79)	51.1 (21.52)	75.22 (14.953)	78/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0016	8.6 (3.26, 13.94)	0.500 (0.190,0.810)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	25.0 (3.35)	(18.5 , 31.6)	26.3 (28.61)	50.1 (23.36)	76.36 (16.494)	26/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0096	10.0 (2.42, 17.53)	0.580 (0.141,1.019)	
	Placebo QW (N=81)	15.0 (1.93)	(11.3 , 18.8)	14.4 (24.46)	52.6 (24.78)	66.96 (20.463)	78/3					0.0184
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	25.2 (2.06)	(21.2 , 29.3)	25.7 (25.23)	51.1 (21.52)	76.80 (15.723)	74/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0070	8.0 (2.17, 13.73)	0.441 (0.120,0.761)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	21.4 (3.55)	(14.4 , 28.3)	22.6 (27.59)	50.1 (23.36)	72.68 (19.160)	25/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.3176	4.1 (-3.93, 12.11)	0.227 (-0.218,0.672)	
	Placebo QW (N=81)	17.3 (2.10)	(13.2 , 21.4)	16.6 (23.54)	52.6 (24.78)	69.21 (20.459)	71/10					0.8340

Region (Osteuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	25.2 (1.99)	(21.3 , 29.1)	24.5 (22.38)	52.8 (21.67)	77.30 (17.467)	76/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	15.5 (10.01, 21.04)	0.881 (0.568,1.194)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	21.3 (3.45)	(14.5 , 28.0)	18.0 (14.22)	56.7 (19.30)	74.66 (18.201)	25/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0035	11.6 (3.82, 19.46)	0.660 (0.217,1.104)	
	Placebo QW (N=83)	9.6 (1.98)	(5.8 , 13.5)	11.5 (24.96)	49.1 (22.87)	60.55 (19.761)	78/5					0.0184
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	26.9 (1.92)	(23.1 , 30.7)	26.1 (24.91)	52.8 (21.67)	78.87 (19.640)	76/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0212	6.2 (0.93, 11.56)	0.367 (0.055,0.679)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	26.9 (3.27)	(20.5 , 33.4)	23.2 (16.17)	56.7 (19.30)	79.88 (14.031)	26/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0988	6.3 (-1.18, 13.74)	0.369 (-0.069,0.808)	
	Placebo QW (N=83)	20.7 (1.92)	(16.9 , 24.4)	22.7 (24.18)	49.1 (22.87)	71.76 (15.455)	72/11					0.8340

Region (Westeuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	26.3 (2.16)	(22.1 , 30.5)	27.1 (22.33)	52.7 (23.72)	79.82 (12.828)	44/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	17.6 (11.53, 23.64)	1.234 (0.809,1.658)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	23.9 (4.13)	(15.8 , 32.0)	21.9 (25.69)	57.1 (28.52)	79.02 (17.207)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0011	15.2 (6.06, 24.33)	1.066 (0.425,1.707)	
	Placebo QW (N=43)	8.7 (2.27)	(4.3 , 13.2)	7.9 (16.93)	55.3 (25.78)	63.12 (20.461)	38/5					0.0184
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	20.3 (2.50)	(15.4 , 25.2)	21.4 (23.28)	52.7 (23.72)	74.08 (16.652)	42/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.1071	6.0 (-1.29, 13.23)	0.369 (-0.080,0.818)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	24.6 (4.74)	(15.3 , 33.9)	22.8 (26.55)	57.1 (28.52)	79.86 (16.167)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0605	10.3 (-0.45, 21.00)	0.635 (-0.028,1.297)	
	Placebo QW (N=43)	14.4 (2.74)	(9.0 , 19.7)	13.7 (20.20)	55.3 (25.78)	68.97 (18.657)	35/8					0.8340

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	10.6 (2.59)	(5.5 , 15.7)	19.7 (22.59)	59.4 (21.77)	79.11 (14.605)	160/11	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	9.7 (6.30, 13.18)	0.623 (0.403,0.843)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	5.7 (3.19)	(-0.6 , 11.9)	12.9 (19.40)	62.4 (19.88)	75.32 (18.958)	49/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0567	4.9 (-0.14, 9.84)	0.310 (-0.009,0.629)	
	Placebo QW (N=168)	0.8 (2.54)	(-4.1 , 5.8)	8.3 (19.54)	61.6 (21.12)	69.94 (19.001)	153/15					0.1466
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=171)	16.9 (2.59)	(11.8 , 22.0)	21.3 (23.14)	59.4 (21.77)	80.77 (15.614)	152/19	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	7.2 (3.69, 10.68)	0.464 (0.239,0.690)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	13.0 (3.20)	(6.7 , 19.2)	15.3 (17.76)	62.4 (19.88)	77.76 (16.480)	48/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.2137	3.2 (-1.86, 8.30)	0.208 (-0.120,0.536)	
	Placebo QW (N=168)	9.7 (2.54)	(4.8 , 14.7)	12.5 (20.14)	61.6 (21.12)	74.18 (16.805)	137/31					0.3144

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 4)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	19.7 (4.57)	(10.8 , 28.7)	25.4 (24.06)	51.9 (23.25)	77.28 (17.410)	141/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	11.4 (7.33, 15.42)	0.658 (0.424,0.892)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	21.4 (4.73)	(12.2 , 30.7)	25.8 (22.94)	53.1 (24.21)	78.90 (15.644)	49/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	13.1 (7.53, 18.65)	0.757 (0.436,1.078)	
	Placebo QW (N=147)	8.3 (4.57)	(-0.6 , 17.3)	14.9 (23.39)	50.6 (25.10)	65.49 (21.016)	138/9					0.1466
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=147)	28.7 (4.53)	(19.9 , 37.6)	26.8 (24.51)	51.9 (23.25)	78.69 (17.650)	138/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	8.3 (4.22, 12.28)	0.481 (0.246,0.716)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=53)	29.4 (4.69)	(20.2 , 38.6)	26.7 (23.44)	53.1 (24.21)	79.81 (15.432)	50/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0017	8.9 (3.37, 14.49)	0.521 (0.196,0.845)	
	Placebo QW (N=147)	20.5 (4.53)	(11.6 , 29.4)	19.4 (23.69)	50.6 (25.10)	70.04 (19.349)	126/21					0.3144

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einem DLQI 0 und 1

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=52)	23 (44.2)	28.36 (13.89, 42.83)	<0.0001	4.23 (2.12, 8.41)	<0.0001	5.19 (2.48, 10.87)	<0.0001	2.64 (1.69, 4.12)	<0.0001	0.38 (0.24, 0.59)	
	Placebo QW + TCS(N=189)	30 (15.9)										0.4897

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=49)	20 (40.8)	23.72 (8.36, 39.08)	0.0012	3.37 (1.58, 7.19)	0.0017	3.63 (1.67, 7.90)	0.0012	2.58 (1.51, 4.39)	0.0005	0.39 (0.23, 0.66)	
	Placebo QW + TCS(N=117)	20 (17.1)										0.4897

Alter (≥ 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=5)	2 (40.0)	6.67 (-46.18, 59.51)	0.5762	3.00 (0.08, 107.45)	0.5474	1.31 (0.15, 11.80)	0.8100	0.92 (0.04, 21.31)	0.9543	1.09 (0.05, 25.10)	
	Placebo QW + TCS(N=9)	3 (33.3)										0.4897

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	23 (37.1)	20.52 (7.40, 33.64)	0.0009	3.02 (1.58, 5.75)	0.0008	3.35 (1.67, 6.70)	0.0006	2.30 (1.46, 3.61)	0.0003	0.44 (0.28, 0.68)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	32 (16.6)										0.5192

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	22 (50.0)	32.79 (16.57, 49.01)	<0.0001	5.19 (2.35, 11.43)	<0.0001	5.46 (2.49, 11.97)	<0.0001	2.85 (1.77, 4.61)	<0.0001	0.35 (0.22, 0.57)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=122)	21 (17.2)										0.5192

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	15 (41.7)	28.70 (11.40, 46.01)	0.0002	4.82 (2.02, 11.52)	0.0004	5.88 (2.30, 15.02)	0.0002	3.27 (1.76, 6.08)	0.0002	0.31 (0.16, 0.57)	
	Placebo QW + TCS(N=108)	14 (13.0)										0.4795

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	15 (55.6)	35.80 (15.15, 56.45)	0.0004	5.11 (2.00, 13.05)	0.0007	5.66 (2.17, 14.76)	0.0004	2.85 (1.65, 4.94)	0.0002	0.35 (0.20, 0.61)	
	Placebo QW + TCS(N=81)	16 (19.8)										0.4795

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	12 (41.4)	22.10 (2.27, 41.93)	0.0175	3.02 (1.20, 7.61)	0.0193	3.22 (1.22, 8.50)	0.0185	2.12 (1.14, 3.92)	0.0168	0.47 (0.25, 0.87)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	16 (19.3)										0.4795

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	3 (21.4)	5.15 (-19.01, 29.31)	0.6689	1.40 (0.30, 6.48)	0.6638	1.42 (0.29, 6.83)	0.6627	1.26 (0.38, 4.17)	0.7063	0.79 (0.24, 2.63)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	7 (16.3)										0.4795

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	24 (45.3)	27.43 (12.83, 42.02)	<0.0001	3.82 (1.94, 7.54)	0.0001	4.39 (2.14, 8.99)	<0.0001	2.52 (1.64, 3.89)	<0.0001	0.40 (0.26, 0.61)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=168)	30 (17.9)										0.7079

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=53)	21 (39.6)	23.98 (9.56, 38.39)	0.0008	3.45 (1.67, 7.10)	0.0008	4.02 (1.89, 8.55)	0.0003	1.68 (1.14, 2.47)	0.0084	0.60 (0.40, 0.88)	
	Placebo QW + TCS(N=147)	23 (15.6)										0.7079

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des DLQI ≥ 6

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=52)	36/ 47 (76.6)	10.31 (-3.67, 24.29)	0.1651	1.66 (0.77, 3.55)	0.1927	1.61 (0.81, 3.21)	0.1778	1.13 (0.95, 1.36)	0.1734	0.88 (0.74, 1.06)	
	Placebo QW + TCS(N=189)	116/175 (66.3)										

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=49)	38/ 45 (84.4)	24.85 (10.51, 39.19)	0.0016	4.05 (1.62, 10.16)	0.0028	3.07 (1.45, 6.50)	0.0033	1.43 (1.13, 1.80)	0.0027	0.70 (0.56, 0.88)	
	Placebo QW + TCS(N=117)	59/ 99 (59.6)										

Alter (≥ 65 Jahre)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=5)	5/ 5 (100.0)	37.50 (3.95, 71.05)	0.1336	1.112E23 (0.00, I)	0.9999	7.03 (0.55, 89.83)	0.1336	1.44 (., .)	<0.0001	0.70 (., .)	
	Placebo QW + TCS(N=9)	5/ 8 (62.5)										

Geschlecht (männlich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=62)	42/ 55 (76.4)	15.65 (2.21, 29.09)	0.0315	2.18 (1.08, 4.40)	0.0304	1.98 (1.05, 3.73)	0.0356	1.25 (1.03, 1.50)	0.0204	0.80 (0.67, 0.97)	
	Placebo QW + TCS(N=193)	102/168 (60.7)										1.0000

Geschlecht (weiblich)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=44)	37/ 42 (88.1)	19.67 (6.68, 32.66)	0.0169	3.39 (1.21, 9.47)	0.0198	2.74 (1.23, 6.11)	0.0136	1.21 (0.99, 1.48)	0.0598	0.83 (0.68, 1.01)	
	Placebo QW + TCS(N=122)	78/114 (68.4)										1.0000

Region (Nord- und Südamerika)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=36)	28/ 35 (80.0)	11.63 (-4.50, 27.77)	0.1668	1.94 (0.76, 4.98)	0.1680	1.76 (0.75, 4.12)	0.1927	1.15 (0.94, 1.41)	0.1689	0.87 (0.71, 1.06)	
	Placebo QW + TCS(N=108)	67/ 98 (68.4)										0.4011

Region (Asien-Pazifik)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=27)	22/ 25 (88.0)	30.03 (12.77, 47.29)	0.0070	5.47 (1.47, 20.32)	0.0112	3.76 (1.44, 9.81)	0.0069	1.48 (1.17, 1.88)	0.0012	0.67 (0.53, 0.86)	

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
	Placebo QW + TCS(N=81)	40/ 69 (58.0)										0.4011

Region (Osteuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	21/ 25 (84.0)	18.21 (0.31, 36.11)	0.0898	2.71 (0.84, 8.76)	0.0951	2.37 (0.89, 6.34)	0.0854	1.29 (1.03, 1.62)	0.0247	0.77 (0.62, 0.97)	
	Placebo QW + TCS(N=83)	50/ 76 (65.8)										0.4011

Region (Westeuropa)

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=14)	8/ 12 (66.7)	7.69 (-23.12, 38.51)	0.6379	1.40 (0.36, 5.49)	0.6317	1.37 (0.37, 5.10)	0.6365	1.15 (0.72, 1.84)	0.5552	0.87 (0.54, 1.39)	
	Placebo QW + TCS(N=43)	23/ 39 (59.0)										0.4011

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS < 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=29)	17/ 22 (77.3)	21.18 (0.63, 41.72)	0.0517	3.19 (1.03, 9.85)	0.0436	2.41 (0.92, 6.27)	0.0725	1.43 (1.06, 1.93)	0.0190	0.70 (0.52, 0.94)	
	Placebo QW + TCS(N=102)	46/ 82 (56.1)										0.4297

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

			Dupilumab vs. PBO									
Visit	Treatment	n/N1 (%)	Risk Difference (95% CI) [1]	P-value from CMH[2]	Odds Ratio (95% CI) [3]	P-value for Odds Ratio [3]	Peto Odds Ratio (95% CI) [4]	P-value for Peto Odds Ratio [4]	Relative Risk (95% CI) [3]	P-value for Relative Risk [3]	Reversed Relative Risk (95% CI) [3]	Heterogeneity p-value of RR[5]
Week 52	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS(N=77)	62/ 75 (82.7)	15.67 (4.90, 26.43)	0.0088	2.47 (1.25, 4.87)	0.0090	2.14 (1.19, 3.85)	0.0107	1.21 (1.06, 1.39)	0.0051	0.82 (0.72, 0.94)	
	Placebo QW + TCS(N=213)	134/200 (67.0)										0.4297

Subgruppenanalyse: Veränderung des DLQI

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-11.0 (0.37)	(-11.7 , -10.3)	-10.9 (7.04)	14.5 (7.40)	3.61 (4.395)	184/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.3 (-5.34, -3.34)	-0.890 (-1.095,-0.686)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-10.0 (0.71)	(-11.4 , -8.6)	-9.4 (6.59)	13.8 (7.38)	4.41 (4.695)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.3 (-4.86, -1.78)	-0.681 (-0.998,-0.365)	
	Placebo QW (N=189)	-6.7 (0.37)	(-7.4 , -5.9)	-7.0 (6.75)	15.2 (7.17)	8.18 (6.268)	170/19					0.8396
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=193)	-11.0 (0.35)	(-11.7 , -10.3)	-11.0 (7.32)	14.5 (7.40)	3.53 (4.193)	175/18	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.3 (-4.23, -2.31)	-0.711 (-0.920,-0.502)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=52)	-10.9 (0.66)	(-12.2 , -9.6)	-10.4 (6.43)	13.8 (7.38)	3.41 (3.974)	48/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.2 (-4.60, -1.70)	-0.686 (-1.001,-0.370)	
	Placebo QW (N=189)	-7.7 (0.37)	(-8.4 , -7.0)	-8.2 (6.57)	15.2 (7.17)	7.00 (5.605)	150/39					1.0000

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-10.5 (0.48)	(-11.4 , -9.5)	-10.7 (6.72)	14.3 (6.81)	3.55 (4.288)	106/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.1 (-5.39, -2.85)	-0.854 (-1.117,-0.591)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-10.0 (0.71)	(-11.3 , -8.6)	-10.6 (8.47)	14.9 (7.27)	4.25 (5.374)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.6 (-5.23, -1.95)	-0.745 (-1.084,-0.405)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Placebo QW (N=117)	-6.4 (0.48)	(-7.3 , -5.4)	-6.2 (6.25)	13.8 (7.58)	7.53 (6.031)	112/5					0.8396
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=113)	-10.8 (0.43)	(-11.7 , -10.0)	-11.0 (6.85)	14.3 (6.81)	3.28 (4.386)	105/8	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.8 (-5.01, -2.69)	-0.883 (-1.149,-0.617)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=49)	-10.7 (0.64)	(-12.0 , -9.5)	-11.4 (7.30)	14.9 (7.27)	3.53 (3.775)	47/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.7 (-5.22, -2.25)	-0.858 (-1.198,-0.517)	
	Placebo QW (N=117)	-7.0 (0.44)	(-7.9 , -6.1)	-6.8 (6.61)	13.8 (7.58)	6.97 (5.148)	106/11					1.0000

Alter (≥ 65 Jahren)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	-9.8 (1.76)	(-13.2 , -6.3)	-10.8 (7.36)	15.0 (7.29)	4.21 (5.566)	12/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.2758	-2.3 (-6.30, 1.80)	-0.486 (-1.359,0.388)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	-9.7 (2.65)	(-14.9 , -4.6)	-13.5 (3.10)	17.4 (7.50)	3.93 (5.583)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.4370	-2.2 (-7.85, 3.39)	-0.480 (-1.692,0.732)	
	Placebo QW (N=9)	-7.5 (1.80)	(-11.0 , -4.0)	-9.2 (6.82)	15.6 (8.62)	6.33 (9.460)	9/0					0.8396
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=13)	-12.4 (9.50)	(-31.2 , 6.3)	-12.8 (8.54)	15.0 (7.29)	2.22 (2.771)	11/2	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.6301	-4.6 (-23.23, 14.07)	-0.241 (-1.225,0.742)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=5)	-8.3 (10.93)	(-29.7 , 13.1)	-11.7 (8.28)	17.4 (7.50)	5.68 (8.829)	4/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.9761	-0.4 (-29.12, 28.24)	-0.023 (-1.530,1.485)	
	Placebo QW (N=9)	-7.9 (10.49)	(-28.6 , 12.9)	-9.1 (7.55)	15.6 (8.62)	6.44 (11.694)	8/1					1.0000

Geschlecht (weiblich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-11.9 (0.50)	(-12.9 , -11.0)	-12.1 (7.01)	15.7 (6.84)	3.61 (4.533)	121/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.4 (-5.74, -3.04)	-0.824 (-1.078,-0.570)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-11.0 (0.83)	(-12.6 , -9.4)	-11.7 (9.25)	16.5 (7.81)	4.73 (5.750)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0003	-3.5 (-5.34, -1.58)	-0.649 (-1.002,-0.296)	
	Placebo QW (N=122)	-7.6 (0.52)	(-8.6 , -6.5)	-7.5 (7.02)	15.4 (7.41)	7.94 (6.374)	112/10					0.8384
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=128)	-12.5 (0.42)	(-13.3 , -11.7)	-12.7 (7.14)	15.7 (6.84)	3.03 (4.106)	116/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.5 (-4.62, -2.29)	-0.779 (-1.041,-0.517)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=44)	-12.7 (0.71)	(-14.1 , -11.3)	-13.4 (7.40)	16.5 (7.81)	3.05 (3.614)	40/4	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.7 (-5.27, -2.08)	-0.828 (-1.189,-0.468)	
	Placebo QW (N=122)	-9.0 (0.44)	(-9.9 , -8.2)	-8.9 (6.78)	15.4 (7.41)	6.48 (5.234)	99/23					0.9341

Geschlecht (männlich)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-10.1 (0.34)	(-10.7 , -9.4)	-10.0 (6.74)	13.6 (7.27)	3.60 (4.300)	181/10	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.0 (-4.88, -3.02)	-0.863 (-1.067,-0.660)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-9.5 (0.60)	(-10.7 , -8.3)	-9.0 (5.69)	13.1 (6.65)	4.06 (4.418)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.4 (-4.74, -2.06)	-0.743 (-1.035,-0.450)	
	Placebo QW (N=193)	-6.1 (0.34)	(-6.8 , -5.4)	-6.4 (6.29)	14.2 (7.33)	7.86 (6.316)	179/14					0.8384
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=191)	-10.0 (0.34)	(-10.6 , -9.3)	-9.9 (6.95)	13.6 (7.27)	3.63 (4.265)	175/16	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.5 (-4.44, -2.56)	-0.772 (-0.979,-0.565)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=62)	-9.8 (0.59)	(-11.0 , -8.7)	-9.4 (5.92)	13.1 (6.65)	3.65 (3.908)	59/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.4 (-4.70, -2.02)	-0.740 (-1.035,-0.444)	
	Placebo QW (N=193)	-6.5 (0.35)	(-7.1 , -5.8)	-6.9 (6.39)	14.2 (7.33)	7.36 (5.863)	165/28					0.9341

Region (Nord- und Südamerika)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-11.3 (0.50)	(-12.3 , -10.3)	-11.1 (6.63)	14.8 (6.90)	3.72 (4.743)	103/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.8 (-5.12, -2.38)	-0.751 (-1.025,-0.476)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-10.6 (0.85)	(-12.2 , -8.9)	-11.1 (8.94)	16.0 (7.41)	4.87 (6.381)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0021	-3.0 (-4.91, -1.09)	-0.601 (-0.983,-0.219)	
	Placebo QW (N=108)	-7.6 (0.50)	(-8.5 , -6.6)	-7.4 (6.26)	14.9 (7.39)	7.51 (5.716)	97/11					0.3239
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=110)	-12.1 (0.45)	(-13.0 , -11.2)	-11.9 (6.67)	14.8 (6.90)	2.83 (3.635)	98/12	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.1 (-5.35, -2.86)	-0.916 (-1.193,-0.638)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=36)	-11.4 (0.76)	(-12.9 , -9.9)	-12.1 (7.17)	16.0 (7.41)	3.87 (4.644)	35/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0001	-3.4 (-5.13, -1.64)	-0.755 (-1.144,-0.366)	
	Placebo QW (N=108)	-8.0 (0.46)	(-8.9 , -7.1)	-7.9 (6.78)	14.9 (7.39)	6.97 (5.549)	86/22					0.6617

Region (Asien-Pazifik)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-10.4 (0.49)	(-11.3 , -9.4)	-10.5 (6.33)	14.0 (6.89)	3.45 (3.981)	78/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.3 (-4.69, -1.98)	-0.763 (-1.073,-0.453)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-10.4 (0.85)	(-12.1 , -8.7)	-10.4 (6.72)	13.8 (7.30)	3.38 (3.819)	26/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0006	-3.3 (-5.26, -1.43)	-0.765 (-1.204,-0.327)	
	Placebo QW (N=81)	-7.1 (0.49)	(-8.0 , -6.1)	-7.0 (6.29)	13.7 (7.17)	6.68 (6.010)	78/3					0.3239

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=81)	-10.8 (0.48)	(-11.7 , -9.9)	-10.9 (6.66)	14.0 (6.89)	3.06 (3.562)	74/7	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.9 (-5.22, -2.58)	-0.927 (-1.240,-0.614)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=27)	-10.8 (0.83)	(-12.4 , -9.1)	-10.7 (5.89)	13.8 (7.30)	3.05 (3.249)	25/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.8 (-5.72, -1.97)	-0.914 (-1.359,-0.468)	
	Placebo QW (N=81)	-6.9 (0.48)	(-7.9 , -6.0)	-6.8 (6.04)	13.7 (7.17)	6.86 (5.984)	71/10					0.6617

Region (Osteuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-10.4 (0.57)	(-11.5 , -9.3)	-10.2 (7.58)	14.1 (7.31)	3.84 (4.412)	77/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.7 (-6.28, -3.14)	-0.926 (-1.234,-0.618)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-9.7 (0.98)	(-11.6 , -7.7)	-8.8 (5.99)	13.2 (7.24)	4.38 (4.016)	26/3	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0005	-4.0 (-6.18, -1.74)	-0.778 (-1.215,-0.341)	
	Placebo QW (N=83)	-5.7 (0.57)	(-6.8 , -4.6)	-6.2 (7.26)	15.0 (7.15)	8.80 (6.509)	78/5					0.3239
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=83)	-10.4 (0.55)	(-11.4 , -9.3)	-10.2 (8.36)	14.1 (7.31)	3.88 (5.203)	77/6	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0021	-2.4 (-3.97, -0.88)	-0.496 (-0.811,-0.180)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-11.2 (0.93)	(-13.1 , -9.4)	-10.3 (6.70)	13.2 (7.24)	2.91 (3.282)	27/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0025	-3.3 (-5.43, -1.16)	-0.674 (-1.110,-0.237)	
	Placebo QW (N=83)	-7.9 (0.56)	(-9.0 , -6.8)	-8.6 (6.95)	15.0 (7.15)	6.47 (5.139)	73/10					0.6617

Region (Westeuropa)

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-12.2 (0.83)	(-13.8 , -10.6)	-12.2 (7.37)	15.1 (8.15)	2.97 (4.176)	44/1	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-6.6 (-8.91, -4.21)	-1.205 (-1.637,-0.773)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-10.2 (1.55)	(-13.2 , -7.2)	-9.9 (7.64)	14.6 (7.33)	4.73 (5.258)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0085	-4.6 (-8.02, -1.17)	-0.845 (-1.474,-0.216)	
	Placebo QW (N=43)	-5.6 (0.88)	(-7.3 , -3.9)	-5.8 (6.82)	15.4 (8.18)	9.62 (7.886)	38/5					0.3239
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=45)	-11.0 (0.71)	(-12.3 , -9.6)	-11.0 (6.77)	15.1 (8.15)	4.17 (4.509)	42/3	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	0.0002	-4.0 (-6.10, -1.87)	-0.868 (-1.328,-0.408)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=14)	-11.1 (1.31)	(-13.7 , -8.6)	-10.8 (8.20)	14.6 (7.33)	3.81 (3.287)	12/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0068	-4.2 (-7.17, -1.15)	-0.905 (-1.560,-0.250)	
	Placebo QW (N=43)	-7.0 (0.84)	(-8.6 , -5.3)	-7.2 (6.20)	15.4 (8.18)	8.24 (6.095)	34/9					0.6617

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=124)	-8.2 (0.37)	(-8.9 , -7.4)	-8.1 (5.97)	11.5 (6.37)	3.42 (3.910)	120/4	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-3.4 (-4.42, -2.31)	-0.855 (-1.123,-0.587)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-8.1 (0.76)	(-9.6 , -6.6)	-8.5 (6.98)	12.1 (7.80)	3.64 (3.676)	28/1	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0001	-3.3 (-4.93, -1.62)	-0.832 (-1.253,-0.411)	
	Placebo QW (N=102)	-4.8 (0.42)	(-5.6 , -4.0)	-4.6 (5.57)	11.4 (6.32)	6.81 (5.010)	98/4					0.2486
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=124)	-7.9 (0.36)	(-8.6 , -7.2)	-8.0 (6.19)	11.5 (6.37)	3.49 (3.986)	115/9	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-2.2 (-3.24, -1.15)	-0.574 (-0.846,-0.302)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=29)	-7.7 (0.76)	(-9.2 , -6.2)	-8.4 (7.51)	12.1 (7.80)	3.66 (3.095)	27/2	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	0.0184	-2.0 (-3.63, -0.33)	-0.518 (-0.949,-0.088)	
	Placebo QW (N=102)	-5.7 (0.42)	(-6.5 , -4.9)	-5.9 (5.91)	11.4 (6.32)	5.53 (4.350)	91/11					0.0116

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
Week 16	Dupilumab 300 mg QW (N=195)	-12.4 (0.40)	(-13.2 , -11.7)	-12.6 (6.90)	16.3 (7.04)	3.69 (4.678)	182/13	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.7 (-5.78, -3.66)	-0.888 (-1.088,-0.688)	

Visit	Treatment	LS Mean Change (SE)	LS Mean Change (95% CI)	Mean Change (SD)	Baseline Mean (SD)	Analysis Value Mean (SD)	Num. of Subjects/ Imputed Subjects	Contrast	P-value [1]	LS Mean difference (95% CI)[1]	Hedges'g, 95% CI	Treatment by Subgroup Interaction [2]
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	-11.2 (0.63)	(-12.5 , -10.0)	-10.8 (7.53)	15.4 (6.97)	4.57 (5.464)	71/6	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-3.5 (-4.93, -2.10)	-0.662 (-0.928,-0.396)	
	Placebo QW (N=213)	-7.7 (0.38)	(-8.5 , -7.0)	-7.9 (6.72)	16.2 (7.34)	8.37 (6.774)	193/20					0.2486
Week 52	Dupilumab 300 mg QW (N=195)	-12.8 (0.37)	(-13.6 , -12.1)	-13.0 (7.05)	16.3 (7.04)	3.29 (4.352)	176/19	Dupilumab 300 mg QW vs Placebo	<0.0001	-4.4 (-5.39, -3.43)	-0.913 (-1.116,-0.710)	
	Dupilumab 300 mg Q2W (N=77)	-12.5 (0.57)	(-13.6 , -11.4)	-12.1 (6.35)	15.4 (6.97)	3.29 (4.035)	72/5	Dupilumab 300 mg Q2W vs Placebo	<0.0001	-4.1 (-5.42, -2.80)	-0.850 (-1.121,-0.579)	
	Placebo QW (N=213)	-8.4 (0.36)	(-9.1 , -7.7)	-8.5 (6.72)	16.2 (7.34)	7.71 (6.052)	173/40					0.0116

Subgruppenanalyse: Gesamtraten aller unerwünschter Ereignisse

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=18-<40	156/189 (82.5)	49/55 (89.1)
Odds Ratio (95% CI)		1.73 (0.68, 4.39)
P-value for Odds Ratio		0.2489
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.63 (0.72 to 3.68)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2442
Risk Ratio (95% CI)		1.08 (0.96, 1.21)
P-value for Risk Ratio		0.1879
1/RR (95% CI)		0.93 (0.83, 1.04)
Risk Difference (95% CI)		6.55 (-3.36, 16.46)
P-value for Risk Difference		0.1940
Heterogeneity p-value of RR	0.2892	

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=40-<65	104/117 (88.9)	45/50 (90.0)
Odds Ratio (95% CI)		1.12 (0.38, 3.37)
P-value for Odds Ratio		0.8324
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.12 (0.39 to 3.25)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8326

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Risk Ratio (95% CI)		1.01 (0.90, 1.13)
P-value for Risk Ratio		0.8288
1/RR (95% CI)		0.99 (0.88, 1.11)
Risk Difference (95% CI)		1.11 (-9.04, 11.26)
P-value for Risk Difference		0.8292
Heterogeneity p-value of RR	0.2892	

Alter (≥ 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=65	8/9 (88.9)	3/5 (60.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.19 (0.01, 3.96)
P-value for Odds Ratio		0.2547
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.20 (0.02 to 2.65)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2239
Risk Ratio (95% CI)		0.68 (0.29, 1.56)
P-value for Risk Ratio		0.3259
1/RR (95% CI)		1.48 (0.64, 3.42)
Risk Difference (95% CI)		-28.89 (-81.80, 24.02)
P-value for Risk Difference		0.2572
Heterogeneity p-value of RR	0.2892	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Sex: Female	105/122 (86.1)	41/47 (87.2)
Odds Ratio (95% CI)		1.11 (0.40, 3.02)
P-value for Odds Ratio		0.8429
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.10 (0.41 to 2.94)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8431
Risk Ratio (95% CI)		1.01 (0.89, 1.16)
P-value for Risk Ratio		0.8399
1/RR (95% CI)		0.99 (0.86, 1.13)
Risk Difference (95% CI)		1.17 (-10.26, 12.60)
P-value for Risk Difference		0.8403
Heterogeneity p-value of RR	0.6593	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Sex: Male	163/193 (84.5)	56/63 (88.9)
Odds Ratio (95% CI)		1.47 (0.61, 3.55)
P-value for Odds Ratio		0.3880
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.43 (0.64 to 3.20)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3859
Risk Ratio (95% CI)		1.05 (0.95, 1.17)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.3461
1/RR (95% CI)		0.95 (0.85, 1.06)
Risk Difference (95% CI)		4.43 (-4.90, 13.77)
P-value for Risk Difference		0.3507
Heterogeneity p-value of RR	0.6593	

Region (Nord- und Südamerika)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: North and South America	93/108 (86.1)	33/38 (86.8)
Odds Ratio (95% CI)		1.06 (0.36, 3.19)
P-value for Odds Ratio		0.9104
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.06 (0.36 to 3.10)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9106
Risk Ratio (95% CI)		1.01 (0.87, 1.17)
P-value for Risk Ratio		0.9093
1/RR (95% CI)		0.99 (0.86, 1.15)
Risk Difference (95% CI)		0.73 (-11.95, 13.41)
P-value for Risk Difference		0.9094
Heterogeneity p-value of RR	0.4815	

Region (Asien-Pazifik)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Asia Pacific	69/81 (85.2)	23/28 (82.1)
Odds Ratio (95% CI)		0.80 (0.25, 2.55)
P-value for Odds Ratio		0.7033
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.80 (0.24 to 2.59)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7034
Risk Ratio (95% CI)		0.96 (0.79, 1.17)
P-value for Risk Ratio		0.7156
1/RR (95% CI)		1.04 (0.85, 1.26)
Risk Difference (95% CI)		-3.04 (-19.39, 13.30)
P-value for Risk Difference		0.7128
Heterogeneity p-value of RR	0.4815	

Region (Osteuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Eastern Europe	67/83 (80.7)	27/29 (93.1)
Odds Ratio (95% CI)		3.22 (0.68, 15.24)
P-value for Odds Ratio		0.1382
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.48 (0.79 to 7.81)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1198
Risk Ratio (95% CI)		1.15 (1.00, 1.33)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.0554
1/RR (95% CI)		0.87 (0.75, 1.00)
Risk Difference (95% CI)		12.38 (-0.29, 25.05)
P-value for Risk Difference		0.0554
Heterogeneity p-value of RR	0.4815	

Region (Westeuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Western Europe	39/43 (90.7)	14/15 (93.3)
Odds Ratio (95% CI)		1.44 (0.14, 14.68)
P-value for Odds Ratio		0.7564
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.39 (0.17 to 11.08)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7562
Risk Ratio (95% CI)		1.03 (0.87, 1.22)
P-value for Risk Ratio		0.7360
1/RR (95% CI)		0.97 (0.82, 1.15)
Risk Difference (95% CI)		2.64 (-13.02, 18.29)
P-value for Risk Difference		0.7372
Heterogeneity p-value of RR	0.4815	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)	142/168 (84.5)	50/56 (89.3)
Odds Ratio (95% CI)		1.53 (0.59, 3.94)
P-value for Odds Ratio		0.3815
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.47 (0.62 to 3.49)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3789
Risk Ratio (95% CI)		1.06 (0.94, 1.18)
P-value for Risk Ratio		0.3361
1/RR (95% CI)		0.95 (0.85, 1.06)
Risk Difference (95% CI)		4.76 (-5.07, 14.59)
P-value for Risk Difference		0.3407
Heterogeneity p-value of RR	0.6394	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)	126/147 (85.7)	47/54 (87.0)
Odds Ratio (95% CI)		1.12 (0.44, 2.82)
P-value for Odds Ratio		0.8106
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.12 (0.45 to 2.74)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8107
Risk Ratio (95% CI)		1.02 (0.90, 1.15)
P-value for Risk Ratio		0.8063
1/RR (95% CI)		0.98 (0.87, 1.11)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Risk Difference (95% CI)		1.32 (-9.34, 11.98)
P-value for Risk Difference		0.8070
Heterogeneity p-value of RR	0.6394	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%)	84/102 (82.4)	26/30 (86.7)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)		
Odds Ratio (95% CI)		1.39 (0.43, 4.53)
P-value for Odds Ratio		0.5796
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.36 (0.46 to 4.04)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5788
Risk Ratio (95% CI)		1.05 (0.89, 1.25)
P-value for Risk Ratio		0.5492
1/RR (95% CI)		0.95 (0.80, 1.12)
Risk Difference (95% CI)		4.31 (-10.06, 18.68)
P-value for Risk Difference		0.5536
Heterogeneity p-value of RR	0.8082	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)	184/213 (86.4)	71/80 (88.8)
Odds Ratio (95% CI)		1.24 (0.56, 2.77)
P-value for Odds Ratio		0.5923
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.23 (0.57 to 2.64)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5920
Risk Ratio (95% CI)		1.03 (0.93, 1.13)
P-value for Risk Ratio		0.5758
1/RR (95% CI)		0.97 (0.89, 1.07)
Risk Difference (95% CI)		2.37 (-5.99, 10.72)
P-value for Risk Difference		0.5777
Heterogeneity p-value of RR	0.8082	

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=18-<40	136/189 (72.0)	43/55 (78.2)
Odds Ratio (95% CI)		1.40 (0.68, 2.86)
P-value for Odds Ratio		0.3604
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.37 (0.70 to 2.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3591

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Risk Ratio (95% CI)		1.09 (0.92, 1.28)
P-value for Risk Ratio		0.3271
1/RR (95% CI)		0.92 (0.78, 1.09)
Risk Difference (95% CI)		6.22 (-6.49, 18.94)
P-value for Risk Difference		0.3360
Heterogeneity p-value of RR	0.5976	

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%)	97/117 (82.9)	42/50 (84.0)
Age Group (Years): >=40-<65		
Odds Ratio (95% CI)		1.08 (0.44, 2.67)
P-value for Odds Ratio		0.8626
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.08 (0.45 to 2.62)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8628
Risk Ratio (95% CI)		1.01 (0.87, 1.17)
P-value for Risk Ratio		0.8608
1/RR (95% CI)		0.99 (0.85, 1.14)
Risk Difference (95% CI)		1.09 (-11.24, 13.42)
P-value for Risk Difference		0.8611

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.5976	

Alter (≥ 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=65	7/9 (77.8)	3/5 (60.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.43 (0.03, 6.05)
P-value for Odds Ratio		0.4989
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.45 (0.04 to 4.59)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4966
Risk Ratio (95% CI)		0.77 (0.32, 1.87)
P-value for Risk Ratio		0.5350
1/RR (95% CI)		1.30 (0.53, 3.14)
Risk Difference (95% CI)		-17.78 (-74.26, 38.71)
P-value for Risk Difference		0.5059
Heterogeneity p-value of RR	0.5976	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Sex: Female	92/122 (75.4)	36/47 (76.6)
Odds Ratio (95% CI)		1.07 (0.48, 2.37)
P-value for Odds Ratio		0.8722

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.07 (0.49 to 2.33)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8724
Risk Ratio (95% CI)		1.02 (0.84, 1.23)
P-value for Risk Ratio		0.8708
1/RR (95% CI)		0.98 (0.81, 1.19)
Risk Difference (95% CI)		1.19 (-13.23, 15.61)
P-value for Risk Difference		0.8712
Heterogeneity p-value of RR	0.6231	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Sex: Male	148/193 (76.7)	52/63 (82.5)
Odds Ratio (95% CI)		1.44 (0.69, 3.00)
P-value for Odds Ratio		0.3316
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.41 (0.71 to 2.80)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3299
Risk Ratio (95% CI)		1.08 (0.94, 1.24)
P-value for Risk Ratio		0.2958
1/RR (95% CI)		0.93 (0.81, 1.07)
Risk Difference (95% CI)		5.86 (-5.31, 17.02)
P-value for Risk Difference		0.3026

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.6231	

Region (Nord- und Südamerika)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Region: North and South America	89/108 (82.4)	31/38 (81.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.36, 2.48)
P-value for Odds Ratio		0.9088
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.36 to 2.48)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9089
Risk Ratio (95% CI)		0.99 (0.83, 1.18)
P-value for Risk Ratio		0.9098
1/RR (95% CI)		1.01 (0.85, 1.20)
Risk Difference (95% CI)		-0.83 (-15.21, 13.56)
P-value for Risk Difference		0.9095
Heterogeneity p-value of RR	0.3974	

Region (Asien-Pazifik)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Region: Asia Pacific	62/81 (76.5)	22/28 (78.6)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		1.12 (0.39, 3.21)
P-value for Odds Ratio		0.8263
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.12 (0.41 to 3.10)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8266
Risk Ratio (95% CI)		1.03 (0.82, 1.29)
P-value for Risk Ratio		0.8225
1/RR (95% CI)		0.97 (0.77, 1.23)
Risk Difference (95% CI)		2.03 (-15.96, 20.01)
P-value for Risk Difference		0.8235
Heterogeneity p-value of RR	0.3974	

Region (Osteuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%)	55/83 (66.3)	24/29 (82.8)
Region: Eastern Europe		
Odds Ratio (95% CI)		2.44 (0.83, 7.18)
P-value for Odds Ratio		0.1031
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.20 (0.87 to 5.53)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0950
Risk Ratio (95% CI)		1.25 (0.99, 1.57)
P-value for Risk Ratio		0.0567
1/RR (95% CI)		0.80 (0.64, 1.01)
Risk Difference (95% CI)		16.49 (-0.80, 33.79)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.0614
Heterogeneity p-value of RR	0.3974	

Region (Westeuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Region: Western Europe	34/43 (79.1)	11/15 (73.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.73 (0.18, 2.92)
P-value for Odds Ratio		0.6490
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.72 (0.18 to 2.92)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6493
Risk Ratio (95% CI)		0.93 (0.65, 1.32)
P-value for Risk Ratio		0.6674
1/RR (95% CI)		1.08 (0.76, 1.53)
Risk Difference (95% CI)		-5.74 (-31.77, 20.29)
P-value for Risk Difference		0.6606
Heterogeneity p-value of RR	0.3974	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)	130/168 (77.4)	48/56 (85.7)
Odds Ratio (95% CI)		1.75 (0.76, 4.05)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.1866
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.66 (0.79 to 3.51)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1822
Risk Ratio (95% CI)		1.11 (0.97, 1.27)
P-value for Risk Ratio		0.1378
1/RR (95% CI)		0.90 (0.79, 1.03)
Risk Difference (95% CI)		8.33 (-2.86, 19.53)
P-value for Risk Difference		0.1439
Heterogeneity p-value of RR	0.3278	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%)	110/147 (74.8)	40/54 (74.1)
Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)		
Odds Ratio (95% CI)		0.96 (0.47, 1.97)
P-value for Odds Ratio		0.9132
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.96 (0.47 to 1.96)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9133
Risk Ratio (95% CI)		0.99 (0.82, 1.19)
P-value for Risk Ratio		0.9138
1/RR (95% CI)		1.01 (0.84, 1.22)
Risk Difference (95% CI)		-0.76 (-14.47, 12.96)
P-value for Risk Difference		0.9136

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.3278	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)	74/102 (72.5)	23/30 (76.7)
Odds Ratio (95% CI)		1.24 (0.48, 3.25)
P-value for Odds Ratio		0.6545
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.23 (0.49 to 3.09)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6546
Risk Ratio (95% CI)		1.06 (0.84, 1.33)
P-value for Risk Ratio		0.6399
1/RR (95% CI)		0.95 (0.75, 1.19)
Risk Difference (95% CI)		4.12 (-13.48, 21.72)
P-value for Risk Difference		0.6443
Heterogeneity p-value of RR	0.9201	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by maximal intensity: mild & moderate by week 52, n/N1 (%) Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)	166/213 (77.9)	65/80 (81.3)
Odds Ratio (95% CI)		1.23 (0.64, 2.35)
P-value for Odds Ratio		0.5368

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.22 (0.65 to 2.28)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5366
Risk Ratio (95% CI)		1.04 (0.92, 1.18)
P-value for Risk Ratio		0.5215
1/RR (95% CI)		0.96 (0.84, 1.09)
Risk Difference (95% CI)		3.32 (-6.93, 13.56)
P-value for Risk Difference		0.5248
Heterogeneity p-value of RR	0.9201	

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=18-<40	10/189 (5.3)	2/55 (3.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.68 (0.14, 3.20)
P-value for Odds Ratio		0.6200
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.70 (0.18 to 2.81)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6182
Risk Ratio (95% CI)		0.81 (0.21, 3.11)
P-value for Risk Ratio		0.7554
1/RR (95% CI)		1.24 (0.32, 4.76)
Risk Difference (95% CI)		-1.65 (-7.57, 4.26)
P-value for Risk Difference		0.5822

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.6697	

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=40-<65	5/117 (4.3)	2/50 (4.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.93 (0.17, 5.04)
P-value for Odds Ratio		0.9357
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.93 (0.18 to 4.85)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9358
Risk Ratio (95% CI)		1.05 (0.24, 4.52)
P-value for Risk Ratio		0.9462
1/RR (95% CI)		0.95 (0.22, 4.09)
Risk Difference (95% CI)		-0.27 (-6.87, 6.33)
P-value for Risk Difference		0.9349
Heterogeneity p-value of RR	0.6697	

Alter (≥ 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=65	1/9 (11.1)	0
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.9773
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.21 (0.00 to 12.61)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4561
Risk Ratio (95% CI)		0.56 (0.03, 11.57)
P-value for Risk Ratio		0.7055
1/RR (95% CI)		1.80 (0.09, 37.49)
Risk Difference (95% CI)		-11.11 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.6697	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Sex: Female	6/122 (4.9)	2/47 (4.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.86 (0.17, 4.47)
P-value for Odds Ratio		0.8561
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.86 (0.18 to 4.19)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8562
Risk Ratio (95% CI)		0.99 (0.24, 4.08)
P-value for Risk Ratio		0.9840
1/RR (95% CI)		1.01 (0.25, 4.20)
Risk Difference (95% CI)		-0.66 (-7.64, 6.32)
P-value for Risk Difference		0.8515

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.7545	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Sex: Male	10/193 (5.2)	2/63 (3.2)
Odds Ratio (95% CI)		0.60 (0.13, 2.84)
P-value for Odds Ratio		0.5177
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.64 (0.17 to 2.45)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5137
Risk Ratio (95% CI)		0.72 (0.19, 2.78)
P-value for Risk Ratio		0.6336
1/RR (95% CI)		1.39 (0.36, 5.34)
Risk Difference (95% CI)		-2.01 (-7.37, 3.36)
P-value for Risk Difference		0.4621
Heterogeneity p-value of RR	0.7545	

Region (Nord- und Südamerika)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: North and South America	3/108 (2.8)	1/38 (2.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.09, 9.56)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.9622
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.10 to 9.05)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9623
Risk Ratio (95% CI)		1.20 (0.18, 7.83)
P-value for Risk Ratio		0.8511
1/RR (95% CI)		0.83 (0.13, 5.46)
Risk Difference (95% CI)		-0.15 (-6.16, 5.86)
P-value for Risk Difference		0.9617
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Region (Asien-Pazifik)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Asia Pacific	4/81 (4.9)	1/28 (3.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.71 (0.07, 6.83)
P-value for Odds Ratio		0.7672
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.73 (0.10 to 5.67)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7667
Risk Ratio (95% CI)		0.94 (0.16, 5.69)
P-value for Risk Ratio		0.9488
1/RR (95% CI)		1.06 (0.18, 6.41)
Risk Difference (95% CI)		-1.37 (-9.80, 7.07)
P-value for Risk Difference		0.7486

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Region (Osteuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Eastern Europe	6/83 (7.2)	1/29 (3.4)
Odds Ratio (95% CI)		0.46 (0.05, 4.07)
P-value for Odds Ratio		0.4806
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.53 (0.09 to 3.00)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4710
Risk Ratio (95% CI)		0.65 (0.12, 3.63)
P-value for Risk Ratio		0.6158
1/RR (95% CI)		1.55 (0.28, 8.69)
Risk Difference (95% CI)		-3.78 (-12.55, 4.98)
P-value for Risk Difference		0.3945
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Region (Westeuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Western Europe	3/43 (7.0)	1/15 (6.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.09, 10.45)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.9676
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.10 to 9.51)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9677
Risk Ratio (95% CI)		1.18 (0.19, 7.31)
P-value for Risk Ratio		0.8614
1/RR (95% CI)		0.85 (0.14, 5.26)
Risk Difference (95% CI)		-0.31 (-15.38, 14.76)
P-value for Risk Difference		0.9673
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)	10/168 (6.0)	1/56 (1.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.29 (0.04, 2.32)
P-value for Odds Ratio		0.2408
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.41 (0.10 to 1.66)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2125
Risk Ratio (95% CI)		0.42 (0.08, 2.28)
P-value for Risk Ratio		0.2981
1/RR (95% CI)		2.36 (0.44, 12.72)
Risk Difference (95% CI)		-4.17 (-9.18, 0.84)
P-value for Risk Difference		0.1027

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.1929	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)	6/147 (4.1)	3/54 (5.6)
Odds Ratio (95% CI)		1.38 (0.33, 5.78)
P-value for Odds Ratio		0.6560
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.41 (0.31 to 6.34)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6550
Risk Ratio (95% CI)		1.45 (0.41, 5.12)
P-value for Risk Ratio		0.5649
1/RR (95% CI)		0.69 (0.20, 2.44)
Risk Difference (95% CI)		1.47 (-5.46, 8.41)
P-value for Risk Difference		0.6757
Heterogeneity p-value of RR	0.1929	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)	3/102 (2.9)	2/30 (6.7)
Odds Ratio (95% CI)		2.36 (0.37, 15.07)
P-value for Odds Ratio		0.3622

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.76 (0.33 to 23.08)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3493
Risk Ratio (95% CI)		2.37 (0.49, 11.44)
P-value for Risk Ratio		0.2725
1/RR (95% CI)		0.42 (0.09, 2.03)
Risk Difference (95% CI)		3.73 (-5.87, 13.32)
P-value for Risk Difference		0.4440
Heterogeneity p-value of RR	0.1462	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%)	13/213 (6.1)	2/80 (2.5)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)		
Odds Ratio (95% CI)		0.39 (0.09, 1.80)
P-value for Odds Ratio		0.2287
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.48 (0.15 to 1.53)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2133
Risk Ratio (95% CI)		0.49 (0.13, 1.84)
P-value for Risk Ratio		0.2763
1/RR (95% CI)		2.04 (0.54, 7.69)
Risk Difference (95% CI)		-3.60 (-8.32, 1.11)
P-value for Risk Difference		0.1336

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.1462	

Subgruppenanalyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=18-<40	10/189 (5.3)	2/55 (3.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.68 (0.14, 3.20)
P-value for Odds Ratio		0.6200
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.70 (0.18 to 2.81)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6182
Risk Ratio (95% CI)		0.81 (0.21, 3.11)
P-value for Risk Ratio		0.7554
1/RR (95% CI)		1.24 (0.32, 4.76)
Risk Difference (95% CI)		-1.65 (-7.57, 4.26)
P-value for Risk Difference		0.5822
Heterogeneity p-value of RR	0.6697	

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=40-<65	5/117 (4.3)	2/50 (4.0)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.93 (0.17, 5.04)
P-value for Odds Ratio		0.9357
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.93 (0.18 to 4.85)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9358
Risk Ratio (95% CI)		1.05 (0.24, 4.52)
P-value for Risk Ratio		0.9462
1/RR (95% CI)		0.95 (0.22, 4.09)
Risk Difference (95% CI)		-0.27 (-6.87, 6.33)
P-value for Risk Difference		0.9349
Heterogeneity p-value of RR	0.6697	

Alter (≥ 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=65	1/9 (11.1)	0
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9773
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.21 (0.00 to 12.61)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4561
Risk Ratio (95% CI)		0.56 (0.03, 11.57)
P-value for Risk Ratio		0.7055
1/RR (95% CI)		1.80 (0.09, 37.49)
Risk Difference (95% CI)		-11.11 (NE, NE)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.6697	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Sex: Female	6/122 (4.9)	2/47 (4.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.86 (0.17, 4.47)
P-value for Odds Ratio		0.8561
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.86 (0.18 to 4.19)
P-value for Peto Odds Ratio		0.8562
Risk Ratio (95% CI)		0.99 (0.24, 4.08)
P-value for Risk Ratio		0.9840
1/RR (95% CI)		1.01 (0.25, 4.20)
Risk Difference (95% CI)		-0.66 (-7.64, 6.32)
P-value for Risk Difference		0.8515
Heterogeneity p-value of RR	0.7545	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Sex: Male	10/193 (5.2)	2/63 (3.2)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.60 (0.13, 2.84)
P-value for Odds Ratio		0.5177
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.64 (0.17 to 2.45)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5137
Risk Ratio (95% CI)		0.72 (0.19, 2.78)
P-value for Risk Ratio		0.6336
1/RR (95% CI)		1.39 (0.36, 5.34)
Risk Difference (95% CI)		-2.01 (-7.37, 3.36)
P-value for Risk Difference		0.4621
Heterogeneity p-value of RR	0.7545	

Region (Nord- und Südamerika)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: North and South America	3/108 (2.8)	1/38 (2.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.09, 9.56)
P-value for Odds Ratio		0.9622
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.10 to 9.05)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9623
Risk Ratio (95% CI)		1.20 (0.18, 7.83)
P-value for Risk Ratio		0.8511
1/RR (95% CI)		0.83 (0.13, 5.46)
Risk Difference (95% CI)		-0.15 (-6.16, 5.86)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.9617
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Region (Asien-Pazifik)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Asia Pacific	4/81 (4.9)	1/28 (3.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.71 (0.07, 6.83)
P-value for Odds Ratio		0.7672
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.73 (0.10 to 5.67)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7667
Risk Ratio (95% CI)		0.94 (0.16, 5.69)
P-value for Risk Ratio		0.9488
1/RR (95% CI)		1.06 (0.18, 6.41)
Risk Difference (95% CI)		-1.37 (-9.80, 7.07)
P-value for Risk Difference		0.7486
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Region (Osteuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Eastern Europe	6/83 (7.2)	1/29 (3.4)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Odds Ratio (95% CI)		0.46 (0.05, 4.07)
P-value for Odds Ratio		0.4806
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.53 (0.09 to 3.00)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4710
Risk Ratio (95% CI)		0.65 (0.12, 3.63)
P-value for Risk Ratio		0.6158
1/RR (95% CI)		1.55 (0.28, 8.69)
Risk Difference (95% CI)		-3.78 (-12.55, 4.98)
P-value for Risk Difference		0.3945
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Region (Westeuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Region: Western Europe	3/43 (7.0)	1/15 (6.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.09, 10.45)
P-value for Odds Ratio		0.9676
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.95 (0.10 to 9.51)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9677
Risk Ratio (95% CI)		1.18 (0.19, 7.31)
P-value for Risk Ratio		0.8614
1/RR (95% CI)		0.85 (0.14, 5.26)
Risk Difference (95% CI)		-0.31 (-15.38, 14.76)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.9673
Heterogeneity p-value of RR	0.9630	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)	10/168 (6.0)	1/56 (1.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.29 (0.04, 2.32)
P-value for Odds Ratio		0.2408
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.41 (0.10 to 1.66)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2125
Risk Ratio (95% CI)		0.42 (0.08, 2.28)
P-value for Risk Ratio		0.2981
1/RR (95% CI)		2.36 (0.44, 12.72)
Risk Difference (95% CI)		-4.17 (-9.18, 0.84)
P-value for Risk Difference		0.1027
Heterogeneity p-value of RR	0.1929	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)	6/147 (4.1)	3/54 (5.6)
Odds Ratio (95% CI)		1.38 (0.33, 5.78)
P-value for Odds Ratio		0.6560

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.41 (0.31 to 6.34)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6550
Risk Ratio (95% CI)		1.45 (0.41, 5.12)
P-value for Risk Ratio		0.5649
1/RR (95% CI)		0.69 (0.20, 2.44)
Risk Difference (95% CI)		1.47 (-5.46, 8.41)
P-value for Risk Difference		0.6757
Heterogeneity p-value of RR	0.1929	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%)	3/102 (2.9)	2/30 (6.7)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)		
Odds Ratio (95% CI)		2.36 (0.37, 15.07)
P-value for Odds Ratio		0.3622
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.76 (0.33 to 23.08)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3493
Risk Ratio (95% CI)		2.37 (0.49, 11.44)
P-value for Risk Ratio		0.2725
1/RR (95% CI)		0.42 (0.09, 2.03)
Risk Difference (95% CI)		3.73 (-5.87, 13.32)
P-value for Risk Difference		0.4440

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.1462	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any serious TEAE by Week 52, n/N1 (%)	13/213 (6.1)	2/80 (2.5)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)		
Odds Ratio (95% CI)		0.39 (0.09, 1.80)
P-value for Odds Ratio		0.2287
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.48 (0.15 to 1.53)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2133
Risk Ratio (95% CI)		0.49 (0.13, 1.84)
P-value for Risk Ratio		0.2763
1/RR (95% CI)		2.04 (0.54, 7.69)
Risk Difference (95% CI)		-3.60 (-8.32, 1.11)
P-value for Risk Difference		0.1336
Heterogeneity p-value of RR	0.1462	

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=18-<40	11/189 (5.8)	1/55 (1.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.30 (0.04, 2.40)
P-value for Odds Ratio		0.2549
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.43 (0.11 to 1.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2280
Risk Ratio (95% CI)		0.44 (0.08, 2.36)
P-value for Risk Ratio		0.3223
1/RR (95% CI)		2.26 (0.42, 12.07)
Risk Difference (95% CI)		-4.00 (-8.89, 0.88)
P-value for Risk Difference		0.1078
Heterogeneity p-value of RR	0.9126	

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=40-<65	14/117 (12.0)	1/50 (2.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.15 (0.02, 1.19)
P-value for Odds Ratio		0.0726
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.30 (0.09 to 0.94)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0397

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Risk Ratio (95% CI)		0.24 (0.05, 1.24)
P-value for Risk Ratio		0.0575
1/RR (95% CI)		4.18 (0.80, 21.73)
Risk Difference (95% CI)		-9.97 (-17.06, -2.87)
P-value for Risk Difference		0.0062
Heterogeneity p-value of RR	0.9126	

Alter (≥ 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Age Group (Years): >=65	0	0
Odds Ratio (95% CI)		1.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		1.0000
Peto Odds Ratio (95% CI)		NE (NE to NE)
P-value for Peto Odds Ratio		NE
Risk Ratio (95% CI)		1.67 (0.04, 73.54)
P-value for Risk Ratio		0.7963
1/RR (95% CI)		0.60 (0.01, 26.47)
Risk Difference (95% CI)		0.00 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		NE
Heterogeneity p-value of RR	0.9126	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Sex: Female	9/122 (7.4)	0
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, 2.77E294)
P-value for Odds Ratio		0.9703
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.23 (0.05 to 1.04)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0564
Risk Ratio (95% CI)		0.13 (0.01, 2.27)
P-value for Risk Ratio		0.0952
1/RR (95% CI)		7.41 (0.44, 124.92)
Risk Difference (95% CI)		-7.38 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.1614	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Sex: Male	16/193 (8.3)	2/63 (3.2)
Odds Ratio (95% CI)		0.36 (0.08, 1.63)
P-value for Odds Ratio		0.1859
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.46 (0.15 to 1.39)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1688
Risk Ratio (95% CI)		0.46 (0.13, 1.68)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.2228
1/RR (95% CI)		2.18 (0.59, 7.99)
Risk Difference (95% CI)		-5.12 (-10.96, 0.73)
P-value for Risk Difference		0.0862
Heterogeneity p-value of RR	0.1614	

Region (Nord- und Südamerika)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Region: North and South America	13/108 (12.0)	0
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9722
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.23 (0.06 to 0.84)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0255
Risk Ratio (95% CI)		0.10 (0.01, 1.70)
P-value for Risk Ratio		0.0427
1/RR (95% CI)		9.66 (0.59, 158.69)
Risk Difference (95% CI)		-12.04 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.1026	

Region (Asien-Pazifik)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Region: Asia Pacific	6/81 (7.4)	0
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9771
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.24 (0.04 to 1.59)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1403
Risk Ratio (95% CI)		0.22 (0.01, 3.74)
P-value for Risk Ratio		0.2397
1/RR (95% CI)		4.60 (0.27, 79.09)
Risk Difference (95% CI)		-7.41 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.1026	

Region (Osteuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Region: Eastern Europe	1/83 (1.2)	1/29 (3.4)
Odds Ratio (95% CI)		2.93 (0.17, 49.92)
P-value for Odds Ratio		0.4543
Peto Odds Ratio (95% CI)		3.55 (0.15 to 85.28)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4343

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Risk Ratio (95% CI)		2.80 (0.30, 25.90)
P-value for Risk Ratio		0.3472
1/RR (95% CI)		0.36 (0.04, 3.30)
Risk Difference (95% CI)		2.24 (-4.88, 9.37)
P-value for Risk Difference		0.5337
Heterogeneity p-value of RR	0.1026	

Region (Westeuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Region: Western Europe	5/43 (11.6)	1/15 (6.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.54 (0.06, 5.32)
P-value for Odds Ratio		0.5939
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.59 (0.09 to 4.00)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5902
Risk Ratio (95% CI)		0.75 (0.14, 4.16)
P-value for Risk Ratio		0.7409
1/RR (95% CI)		1.33 (0.24, 7.39)
Risk Difference (95% CI)		-4.96 (-21.16, 11.24)
P-value for Risk Difference		0.5420
Heterogeneity p-value of RR	0.1026	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)	10/168 (6.0)	0
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, 7.49E268)
P-value for Odds Ratio		0.9682
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.06 to 1.07)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0624
Risk Ratio (95% CI)		0.14 (0.01, 2.37)
P-value for Risk Ratio		0.1062
1/RR (95% CI)		7.08 (0.42, 118.96)
Risk Difference (95% CI)		-5.95 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.1763	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)	15/147 (10.2)	2/54 (3.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.34 (0.07, 1.55)
P-value for Odds Ratio		0.1612
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.43 (0.14 to 1.33)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1431
Risk Ratio (95% CI)		0.43 (0.12, 1.59)
P-value for Risk Ratio		0.1878
1/RR (95% CI)		2.30 (0.63, 8.45)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Risk Difference (95% CI)		-6.50 (-13.57, 0.57)
P-value for Risk Difference		0.0711
Heterogeneity p-value of RR	0.1763	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%)	1/102 (1.0)	1/30 (3.3)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)		
Odds Ratio (95% CI)		3.48 (0.21, 58.94)
P-value for Odds Ratio		0.3844
Peto Odds Ratio (95% CI)		4.78 (0.17 to 132.25)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3555
Risk Ratio (95% CI)		3.32 (0.36, 30.82)
P-value for Risk Ratio		0.2662
1/RR (95% CI)		0.30 (0.03, 2.79)
Risk Difference (95% CI)		2.35 (-4.41, 9.12)
P-value for Risk Difference		0.4926
Heterogeneity p-value of RR	0.0592	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE leading to permanent discontinuation by week 52, n/N1 (%) Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)	24/213 (11.3)	1/80 (1.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.10 (0.01, 0.76)
P-value for Odds Ratio		0.0258
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.28 (0.11 to 0.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0063
Risk Ratio (95% CI)		0.16 (0.03, 0.82)
P-value for Risk Ratio		0.0096
1/RR (95% CI)		6.18 (1.21, 31.51)
Risk Difference (95% CI)		-10.02 (-14.93, -5.10)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.0592	

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Opportunistische Infektionen

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	6/189 (3.2)	0/55
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, 3.3E271)
P-value for Odds Ratio		0.9701
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.27 (0.04 to 1.85)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.1818
Risk Ratio (95% CI)		0.26 (0.01, 4.56)
P-value for Risk Ratio		0.3183
1/RR (95% CI)		3.83 (0.22, 66.97)
Risk Difference (95% CI)		-3.17 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	NC	

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	4/117 (3.4)	1/50 (2.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.58 (0.06, 5.38)
P-value for Odds Ratio		0.6270
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.62 (0.09 to 4.27)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6232
Risk Ratio (95% CI)		0.77 (0.13, 4.75)
P-value for Risk Ratio		0.7791
1/RR (95% CI)		1.30 (0.21, 7.99)
Risk Difference (95% CI)		-1.42 (-6.55, 3.71)
P-value for Risk Difference		0.5855

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	NC	

Alter (≥ 65 Jahren)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Age Group (Years): >=65]	1/9 (11.1)	1/5 (20.0)
Odds Ratio (95% CI)		2.00 (0.07, 57.45)
P-value for Odds Ratio		0.6609
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.96 (0.10 to 39.83)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6608
Risk Ratio (95% CI)		1.67 (0.22, 12.62)
P-value for Risk Ratio		0.6310
1/RR (95% CI)		0.60 (0.08, 4.54)
Risk Difference (95% CI)		8.89 (-36.28, 54.06)
P-value for Risk Difference		0.6757
Heterogeneity p-value of RR	NC	

Geschlecht (weiblich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Sex: Female]	3/122 (2.5)	0/47
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, 8.75E294)
P-value for Odds Ratio		0.9730

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.02 to 3.12)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2795
Risk Ratio (95% CI)		0.37 (0.02, 6.95)
P-value for Risk Ratio		0.4844
1/RR (95% CI)		2.73 (0.14, 51.90)
Risk Difference (95% CI)		-2.46 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.2489	

Geschlecht (männlich)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Sex: Male]	8/193 (4.1)	2/63 (3.2)
Odds Ratio (95% CI)		0.76 (0.16, 3.70)
P-value for Odds Ratio		0.7310
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.77 (0.18 to 3.35)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7304
Risk Ratio (95% CI)		0.89 (0.22, 3.55)
P-value for Risk Ratio		0.8706
1/RR (95% CI)		1.12 (0.28, 4.47)
Risk Difference (95% CI)		-0.97 (-6.16, 4.22)
P-value for Risk Difference		0.7128

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.2489	

Region (Nord- und Südamerika)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Region: North and South America]	5/108 (4.6)	1/38 (2.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.56 (0.06, 5.02)
P-value for Odds Ratio		0.5993
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.60 (0.09 to 3.87)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5949
Risk Ratio (95% CI)		0.76 (0.13, 4.47)
P-value for Risk Ratio		0.7627
1/RR (95% CI)		1.31 (0.22, 7.69)
Risk Difference (95% CI)		-2.00 (-8.50, 4.51)
P-value for Risk Difference		0.5447
Heterogeneity p-value of RR	0.7344	

Region (Asien-Pazifik)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Region: Asia Pacific]	3/81 (3.7)	1/28 (3.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.96 (0.09, 9.91)
P-value for Odds Ratio		0.9745

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.96 (0.10 to 9.37)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9745
Risk Ratio (95% CI)		1.21 (0.19, 7.83)
P-value for Risk Ratio		0.8408
1/RR (95% CI)		0.83 (0.13, 5.33)
Risk Difference (95% CI)		-0.13 (-8.23, 7.97)
P-value for Risk Difference		0.9742
Heterogeneity p-value of RR	0.7344	

Region (Osteuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Region: Eastern Europe]	2/83 (2.4)	0/29
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9788
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.26 (0.01 to 6.15)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4011
Risk Ratio (95% CI)		0.56 (0.03, 11.33)
P-value for Risk Ratio		0.7018
1/RR (95% CI)		1.79 (0.09, 36.14)
Risk Difference (95% CI)		-2.41 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Heterogeneity p-value of RR	0.7344	

Region (Westeuropa)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Region: Western Europe]	1/43 (2.3)	0/15
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9771
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.26 (0.00 to 22.81)
P-value for Peto Odds Ratio		0.5548
Risk Ratio (95% CI)		0.92 (0.04, 21.37)
P-value for Risk Ratio		0.9571
1/RR (95% CI)		1.09 (0.05, 25.43)
Risk Difference (95% CI)		-2.33 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.7344	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	2/168 (1.2)	1/56 (1.8)
Odds Ratio (95% CI)		1.51 (0.13, 17.19)
P-value for Odds Ratio		0.7392
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.57 (0.11 to 21.62)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.7377
Risk Ratio (95% CI)		1.78 (0.24, 13.17)
P-value for Risk Ratio		0.5692
1/RR (95% CI)		0.56 (0.08, 4.16)
Risk Difference (95% CI)		0.60 (-3.26, 4.45)
P-value for Risk Difference		0.7614
Heterogeneity p-value of RR	0.3259	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	9/147 (6.1)	1/54 (1.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.29 (0.04, 2.37)
P-value for Odds Ratio		0.2462
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.41 (0.10 to 1.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2182
Risk Ratio (95% CI)		0.42 (0.08, 2.31)
P-value for Risk Ratio		0.3030
1/RR (95% CI)		2.35 (0.43, 12.81)
Risk Difference (95% CI)		-4.27 (-9.59, 1.05)
P-value for Risk Difference		0.1150
Heterogeneity p-value of RR	0.3259	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	0/102	0/30
Odds Ratio (95% CI)		1.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		1.0000
Peto Odds Ratio (95% CI)		NE (NE to NE)
P-value for Peto Odds Ratio		NE
Risk Ratio (95% CI)		3.32 (0.07, 164.03)
P-value for Risk Ratio		0.5241
1/RR (95% CI)		0.30 (0.01, 14.86)
Risk Difference (95% CI)		0.00 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		.
Heterogeneity p-value of RR	NC	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Any opportunistic infection by Week 52, n (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	11/213 (5.2)	2/80 (2.5)
Odds Ratio (95% CI)		0.47 (0.10, 2.19)
P-value for Odds Ratio		0.3351
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.53 (0.15 to 1.86)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3246
Risk Ratio (95% CI)		0.57 (0.15, 2.20)

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.4103
1/RR (95% CI)		1.74 (0.45, 6.67)
Risk Difference (95% CI)		-2.66 (-7.22, 1.89)
P-value for Risk Difference		0.2501
Heterogeneity p-value of RR	NC	

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Diarrhoe

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Total]	13/315 (4.1)	1/110 (0.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.21 (0.03, 1.66)
P-value for Odds Ratio		0.1393
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.37 (0.11 to 1.23)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1039
Risk Ratio (95% CI)		0.22 (0.03, 1.67)
P-value for Risk Ratio		0.1433
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		4.54 (0.60, 34.50)
Risk Difference (95% CI)		-3.22 (-6.05, -0.39)
P-value for Risk Difference		0.0260

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	7/189 (3.7)	1/55 (1.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.48 (0.06, 4.04)
P-value for Odds Ratio		0.4993
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.55 (0.10 to 2.98)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4904
Risk Ratio (95% CI)		0.49 (0.06, 3.95)
P-value for Risk Ratio		0.5019
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		2.04 (0.25, 16.37)
Risk Difference (95% CI)		-1.89 (-6.35, 2.58)
P-value for Risk Difference		0.4061

Alter (≥ 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	6/117 (5.1)	0/50
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, 3.12E285)
P-value for Odds Ratio		0.9703
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.23 (0.04 to 1.35)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1040
Risk Ratio (95% CI)		0.18 (0.01, 3.10)
P-value for Risk Ratio		0.1764
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		5.62 (0.32, 97.88)
Risk Difference (95% CI)		-5.13 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Sex: Female]	10/122 (8.2)	0/47
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, 2.47E294)
P-value for Odds Ratio		0.9701
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.23 (0.06 to 0.96)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0436
Risk Ratio (95% CI)		0.12 (0.01, 2.04)
P-value for Risk Ratio		0.0735
Heterogeneity p-value of RR	0.0845	
1/RR (95% CI)		8.20 (0.49, 137.13)
Risk Difference (95% CI)		-8.20 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Sex: Male]	3/193 (1.6)	1/63 (1.6)
Odds Ratio (95% CI)		1.02 (0.10, 10.11)
P-value for Odds Ratio		0.9854
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.02 (0.10 to 10.07)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9854
Risk Ratio (95% CI)		1.02 (0.11, 9.75)
P-value for Risk Ratio		0.9854
Heterogeneity p-value of RR	0.0845	
1/RR (95% CI)		0.98 (0.10, 9.35)
Risk Difference (95% CI)		0.03 (-3.53, 3.60)
P-value for Risk Difference		0.9855

Region (Nord- und Südamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Region: North and South America]	5/108 (4.6)	0/38
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9743
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.03 to 1.89)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1786
Risk Ratio (95% CI)		0.25 (0.01, 4.49)
P-value for Risk Ratio		0.3080
Heterogeneity p-value of RR	0.3305	
1/RR (95% CI)		3.94 (0.22, 69.55)
Risk Difference (95% CI)		-4.63 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Region (Asien-Pazifik)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Region: Asia Pacific]	3/81 (3.7)	0/28
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9784
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.02 to 3.47)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3040
Risk Ratio (95% CI)		0.40 (0.02, 7.59)
P-value for Risk Ratio		0.5294
Heterogeneity p-value of RR	0.3305	
1/RR (95% CI)		2.48 (0.13, 46.49)
Risk Difference (95% CI)		-3.70 (NE, NE)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		<0.0001

Region (Osteuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Region: Eastern Europe]	2/83 (2.4)	1/29 (3.4)
Odds Ratio (95% CI)		1.45 (0.12, 17.03)
P-value for Odds Ratio		0.7673
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.48 (0.11 to 20.12)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7666
Risk Ratio (95% CI)		1.43 (0.13, 15.61)
P-value for Risk Ratio		0.7668
Heterogeneity p-value of RR	0.3305	
1/RR (95% CI)		0.70 (0.06, 7.62)
Risk Difference (95% CI)		1.04 (-6.46, 8.54)
P-value for Risk Difference		0.7842

Region (Westeuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Region: Western Europe]	3/43 (7.0)	0/15
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9747
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.02 to 3.43)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2977
Risk Ratio (95% CI)		0.39 (0.02, 7.19)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.5108
Heterogeneity p-value of RR	0.3305	
1/RR (95% CI)		2.55 (0.14, 46.61)
Risk Difference (95% CI)		-6.98 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	7/168 (4.2)	1/56 (1.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.42 (0.05, 3.52)
P-value for Odds Ratio		0.4206
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.50 (0.10 to 2.55)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4068
Risk Ratio (95% CI)		0.43 (0.05, 3.45)
P-value for Risk Ratio		0.4240
Heterogeneity p-value of RR	0.2594	
1/RR (95% CI)		2.33 (0.29, 18.77)
Risk Difference (95% CI)		-2.38 (-7.01, 2.24)
P-value for Risk Difference		0.3115

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	6/147 (4.1)	0/54
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, 1.82E274)
P-value for Odds Ratio		0.9697
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.04 to 1.53)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1327
Risk Ratio (95% CI)		0.21 (0.01, 3.61)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.2279
Heterogeneity p-value of RR	0.2594	
1/RR (95% CI)		4.83 (0.28, 84.34)
Risk Difference (95% CI)		-4.08 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	3/102 (2.9)	1/30 (3.3)
Odds Ratio (95% CI)		1.14 (0.11, 11.61)
P-value for Odds Ratio		0.9125
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.14 (0.11 to 12.16)
P-value for Peto Odds Ratio		0.9126
Risk Ratio (95% CI)		1.13 (0.12, 10.72)
P-value for Risk Ratio		0.9124
Heterogeneity p-value of RR	0.0782	
1/RR (95% CI)		0.88 (0.09, 8.35)
Risk Difference (95% CI)		0.39 (-6.89, 7.67)
P-value for Risk Difference		0.9153

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Diarrhoea, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	10/213 (4.7)	0/80
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9756
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.24 (0.06 to 0.99)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.0490
Risk Ratio (95% CI)		0.13 (0.01, 2.12)
P-value for Risk Ratio		0.0832
Heterogeneity p-value of RR	0.0782	
1/RR (95% CI)		7.95 (0.47, 134.09)
Risk Difference (95% CI)		-4.70 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	36/189 (19.0)	16/55 (29.1)
Odds Ratio (95% CI)		1.74 (0.88, 3.47)
P-value for Odds Ratio		0.1134
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.82 (0.87 to 3.77)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1102
Risk Ratio (95% CI)		1.53 (0.92, 2.54)
P-value for Risk Ratio		0.1026
Heterogeneity p-value of RR	0.1368	
1/RR (95% CI)		0.66 (0.39, 1.09)
Risk Difference (95% CI)		10.04 (-3.27, 23.35)
P-value for Risk Difference		0.1385

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	13/117 (11.1)	13/50 (26.0)
Odds Ratio (95% CI)		2.81 (1.19, 6.65)
P-value for Odds Ratio		0.0190
Peto Odds Ratio (95% CI)		3.08 (1.24 to 7.66)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0154
Risk Ratio (95% CI)		2.34 (1.16, 4.71)
P-value for Risk Ratio		0.0174
Heterogeneity p-value of RR	0.1368	
1/RR (95% CI)		0.43 (0.21, 0.86)
Risk Difference (95% CI)		14.89 (1.36, 28.41)
P-value for Risk Difference		0.0312

Alter (≥ 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=65]	2/9 (22.2)	0/5
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9756
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.19 (0.01 to 3.76)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2726
Risk Ratio (95% CI)		0.33 (0.02, 5.84)
P-value for Risk Ratio		0.4233
Heterogeneity p-value of RR	0.1368	
1/RR (95% CI)		3.00 (0.17, 52.53)
Risk Difference (95% CI)		-22.22 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Sex: Female]	30/122 (24.6)	16/47 (34.0)
Odds Ratio (95% CI)		1.58 (0.76, 3.30)
P-value for Odds Ratio		0.2197
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.61 (0.76 to 3.41)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2174
Risk Ratio (95% CI)		1.38 (0.83, 2.30)
P-value for Risk Ratio		0.2085
Heterogeneity p-value of RR	0.4465	
1/RR (95% CI)		0.72 (0.43, 1.20)
Risk Difference (95% CI)		9.45 (-6.22, 25.12)
P-value for Risk Difference		0.2353

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Sex: Male]	21/193 (10.9)	13/63 (20.6)
Odds Ratio (95% CI)		2.13 (0.99, 4.57)
P-value for Odds Ratio		0.0523
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.32 (1.01 to 5.37)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0481
Risk Ratio (95% CI)		1.90 (1.01, 3.57)
P-value for Risk Ratio		0.0477
Heterogeneity p-value of RR	0.4465	
1/RR (95% CI)		0.53 (0.28, 0.99)
Risk Difference (95% CI)		9.75 (-1.21, 20.72)
P-value for Risk Difference		0.0811

Region (Nord- und Südamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Region: North and South America]	21/108 (19.4)	10/38 (26.3)
Odds Ratio (95% CI)		1.48 (0.62, 3.54)
P-value for Odds Ratio		0.3763
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.50 (0.61 to 3.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.3747
Risk Ratio (95% CI)		1.35 (0.70, 2.62)
P-value for Risk Ratio		0.3675
Heterogeneity p-value of RR	0.8646	
1/RR (95% CI)		0.74 (0.38, 1.43)
Risk Difference (95% CI)		6.87 (-9.13, 22.87)
P-value for Risk Difference		0.3974

Region (Asien-Pazifik)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Region: Asia Pacific]	7/81 (8.6)	5/28 (17.9)
Odds Ratio (95% CI)		2.30 (0.66, 8.05)
P-value for Odds Ratio		0.1910
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.54 (0.65 to 9.96)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1813
Risk Ratio (95% CI)		2.07 (0.70, 6.06)
P-value for Risk Ratio		0.1842
Heterogeneity p-value of RR	0.8646	
1/RR (95% CI)		0.48 (0.17, 1.42)
Risk Difference (95% CI)		9.22 (-6.41, 24.84)
P-value for Risk Difference		0.2450

Region (Osteuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Region: Eastern Europe]	10/83 (12.0)	7/29 (24.1)
Odds Ratio (95% CI)		2.32 (0.78, 6.90)
P-value for Odds Ratio		0.1280
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.54 (0.78 to 8.20)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1199
Risk Ratio (95% CI)		2.00 (0.83, 4.82)
P-value for Risk Ratio		0.1197
Heterogeneity p-value of RR	0.8646	
1/RR (95% CI)		0.50 (0.21, 1.20)
Risk Difference (95% CI)		12.09 (-5.18, 29.36)
P-value for Risk Difference		0.1681

Region (Westeuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Region: Western Europe]	13/43 (30.2)	7/15 (46.7)
Odds Ratio (95% CI)		2.02 (0.59, 6.92)
P-value for Odds Ratio		0.2580
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.04 (0.60 to 6.96)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2530
Risk Ratio (95% CI)		1.54 (0.75, 3.18)
P-value for Risk Ratio		0.2334
Heterogeneity p-value of RR	0.8646	
1/RR (95% CI)		0.65 (0.32, 1.33)
Risk Difference (95% CI)		16.43 (-12.94, 45.81)
P-value for Risk Difference		0.2671

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	31/168 (18.5)	16/56 (28.6)
Odds Ratio (95% CI)		1.77 (0.88, 3.57)
P-value for Odds Ratio		0.1114
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.84 (0.88 to 3.85)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1081
Risk Ratio (95% CI)		1.55 (0.92, 2.62)
P-value for Risk Ratio		0.1021
Heterogeneity p-value of RR	0.7482	
1/RR (95% CI)		0.65 (0.38, 1.09)
Risk Difference (95% CI)		10.12 (-3.16, 23.40)
P-value for Risk Difference		0.1346

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	20/147 (13.6)	13/54 (24.1)
Odds Ratio (95% CI)		2.01 (0.92, 4.42)
P-value for Odds Ratio		0.0810
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.14 (0.92 to 4.95)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0765
Risk Ratio (95% CI)		1.77 (0.94, 3.32)
P-value for Risk Ratio		0.0749
Heterogeneity p-value of RR	0.7482	
1/RR (95% CI)		0.57 (0.30, 1.06)
Risk Difference (95% CI)		10.47 (-2.29, 23.23)
P-value for Risk Difference		0.1072

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	12/102 (11.8)	7/30 (23.3)
Odds Ratio (95% CI)		2.28 (0.80, 6.51)
P-value for Odds Ratio		0.1218
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.54 (0.80 to 8.06)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1139
Risk Ratio (95% CI)		1.98 (0.85, 4.62)
P-value for Risk Ratio		0.1119
Heterogeneity p-value of RR	0.5720	
1/RR (95% CI)		0.50 (0.22, 1.18)
Risk Difference (95% CI)		11.57 (-4.96, 28.10)
P-value for Risk Difference		0.1685

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
General disorders and administration site conditions, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	39/213 (18.3)	22/80 (27.5)
Odds Ratio (95% CI)		1.69 (0.93, 3.10)
P-value for Odds Ratio		0.0874
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.74 (0.93 to 3.28)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0848
Risk Ratio (95% CI)		1.50 (0.95, 2.37)
P-value for Risk Ratio		0.0808
Heterogeneity p-value of RR	0.5720	
1/RR (95% CI)		0.67 (0.42, 1.05)
Risk Difference (95% CI)		9.19 (-1.93, 20.31)
P-value for Risk Difference		0.1050

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Reaktion an der Injektionsstelle

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	20/189 (10.6)	10/55 (18.2)
Odds Ratio (95% CI)		1.88 (0.82, 4.31)
P-value for Odds Ratio		0.1368
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.02 (0.81 to 5.03)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1317
Risk Ratio (95% CI)		1.72 (0.85, 3.46)
P-value for Risk Ratio		0.1294
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		0.58 (0.29, 1.17)
Risk Difference (95% CI)		7.60 (-3.55, 18.75)
P-value for Risk Difference		0.1807

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	5/117 (4.3)	6/50 (12.0)
Odds Ratio (95% CI)		3.06 (0.88, 10.62)
P-value for Odds Ratio		0.0787
Peto Odds Ratio (95% CI)		3.48 (0.92 to 13.19)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0661
Risk Ratio (95% CI)		2.81 (0.89, 8.85)
P-value for Risk Ratio		0.0776
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		0.36 (0.11, 1.12)
Risk Difference (95% CI)		7.73 (-2.07, 17.52)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.1213

Region (Nord- und Südamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Region: North and South America]	12/108 (11.1)	9/38 (23.7)
Odds Ratio (95% CI)		2.48 (0.94, 6.53)
P-value for Odds Ratio		0.0651
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.76 (0.96 to 7.88)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0583
Risk Ratio (95% CI)		2.13 (0.97, 4.69)
P-value for Risk Ratio		0.0596
Heterogeneity p-value of RR	0.2374	
1/RR (95% CI)		0.47 (0.21, 1.03)
Risk Difference (95% CI)		12.57 (-2.31, 27.46)
P-value for Risk Difference		0.0972

Region (Asien-Pazifik)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Region: Asia Pacific]	0/81	1/28 (3.6)
Odds Ratio (95% CI)		579680.0 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9760
Peto Odds Ratio (95% CI)		49.05 (0.55 to 4353.75)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0890
Risk Ratio (95% CI)		8.48 (0.36, 202.45)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.1140
Heterogeneity p-value of RR	0.2374	
1/RR (95% CI)		0.12 (0.01, 2.81)
Risk Difference (95% CI)		3.57 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Region (Osteuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Region: Eastern Europe]	5/83 (6.0)	4/29 (13.8)
Odds Ratio (95% CI)		2.50 (0.61, 10.18)
P-value for Odds Ratio		0.1998
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.83 (0.60 to 13.33)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1872
Risk Ratio (95% CI)		2.29 (0.65, 8.06)
P-value for Risk Ratio		0.1949
Heterogeneity p-value of RR	0.2374	
1/RR (95% CI)		0.44 (0.12, 1.54)
Risk Difference (95% CI)		7.77 (-5.94, 21.47)
P-value for Risk Difference		0.2637

Region (Westeuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Region: Western Europe]	8/43 (18.6)	2/15 (13.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.67 (0.12, 3.73)
P-value for Odds Ratio		0.6450
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.70 (0.15 to 3.25)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.6446
Risk Ratio (95% CI)		0.72 (0.17, 3.10)
P-value for Risk Ratio		0.6506
Heterogeneity p-value of RR	0.2374	
1/RR (95% CI)		1.40 (0.32, 6.04)
Risk Difference (95% CI)		-5.27 (-26.50, 15.95)
P-value for Risk Difference		0.6208

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	15/168 (8.9)	10/56 (17.9)
Odds Ratio (95% CI)		2.22 (0.93, 5.29)
P-value for Odds Ratio		0.0726
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.45 (0.94 to 6.39)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0667
Risk Ratio (95% CI)		2.00 (0.95, 4.21)
P-value for Risk Ratio		0.0680
Heterogeneity p-value of RR	0.7433	
1/RR (95% CI)		0.50 (0.24, 1.05)
Risk Difference (95% CI)		8.93 (-2.05, 19.91)
P-value for Risk Difference		0.1104

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	10/147 (6.8)	6/54 (11.1)
Odds Ratio (95% CI)		1.71 (0.59, 5.00)
P-value for Odds Ratio		0.3230
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.80 (0.57 to 5.67)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.3184
Risk Ratio (95% CI)		1.63 (0.62, 4.30)
P-value for Risk Ratio		0.3192
Heterogeneity p-value of RR	0.7433	
1/RR (95% CI)		0.61 (0.23, 1.61)
Risk Difference (95% CI)		4.31 (-5.07, 13.68)
P-value for Risk Difference		0.3659

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	5/102 (4.9)	2/30 (6.7)
Odds Ratio (95% CI)		1.39 (0.25, 7.65)
P-value for Odds Ratio		0.7063
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.42 (0.23 to 8.66)
P-value for Peto Odds Ratio		0.7056
Risk Ratio (95% CI)		1.36 (0.27, 6.76)
P-value for Risk Ratio		0.7050
Heterogeneity p-value of RR	0.7132	
1/RR (95% CI)		0.74 (0.15, 3.65)
Risk Difference (95% CI)		1.77 (-8.19, 11.72)
P-value for Risk Difference		0.7263

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Injection site reaction, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	20/213 (9.4)	14/80 (17.5)
Odds Ratio (95% CI)		2.05 (0.98, 4.30)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.0581
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.20 (0.99 to 4.90)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0539
Risk Ratio (95% CI)		1.86 (0.99, 3.52)
P-value for Risk Ratio		0.0548
Heterogeneity p-value of RR	0.7132	
1/RR (95% CI)		0.54 (0.28, 1.01)
Risk Difference (95% CI)		8.11 (-1.13, 17.35)
P-value for Risk Difference		0.0851

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	96/189 (50.8)	18/55 (32.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.47 (0.25, 0.89)
P-value for Odds Ratio		0.0203
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.49 (0.27 to 0.88)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0183
Risk Ratio (95% CI)		0.64 (0.43, 0.97)
P-value for Risk Ratio		0.0340
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		1.55 (1.03, 2.33)
Risk Difference (95% CI)		-18.07 (-32.44, -3.69)
P-value for Risk Difference		0.0140

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	71/117 (60.7)	15/50 (30.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.28 (0.14, 0.57)
P-value for Odds Ratio		0.0005
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.29 (0.15 to 0.57)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0003
Risk Ratio (95% CI)		0.49 (0.32, 0.78)
P-value for Risk Ratio		0.0024
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		2.02 (1.29, 3.18)
Risk Difference (95% CI)		-30.68 (-46.28, -15.09)
P-value for Risk Difference		0.0001

Alter (≥ 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=65]	4/9 (44.4)	0/5
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9736
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.13 (0.01 to 1.36)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0892
Risk Ratio (95% CI)		0.19 (0.01, 2.87)
P-value for Risk Ratio		0.1380
Heterogeneity p-value of RR	NC	
1/RR (95% CI)		5.40 (0.35, 83.70)
Risk Difference (95% CI)		-44.44 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Sex: Female]	71/122 (58.2)	12/47 (25.5)
Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.12, 0.52)
P-value for Odds Ratio		0.0003
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.27 (0.14 to 0.53)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0001
Risk Ratio (95% CI)		0.44 (0.26, 0.73)
P-value for Risk Ratio		0.0019
Heterogeneity p-value of RR	0.2268	
1/RR (95% CI)		2.28 (1.36, 3.81)
Risk Difference (95% CI)		-32.67 (-48.01, -17.32)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Sex: Male]	100/193 (51.8)	21/63 (33.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.47 (0.26, 0.85)
P-value for Odds Ratio		0.0123
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.48 (0.27 to 0.84)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0109
Risk Ratio (95% CI)		0.64 (0.44, 0.94)
P-value for Risk Ratio		0.0219
Heterogeneity p-value of RR	0.2268	
1/RR (95% CI)		1.55 (1.07, 2.27)
Risk Difference (95% CI)		-18.48 (-32.15, -4.81)
P-value for Risk Difference		0.0083

Region (Nord- und Südamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Region: North and South America]	61/108 (56.5)	9/38 (23.7)
Odds Ratio (95% CI)		0.24 (0.10, 0.56)
P-value for Odds Ratio		0.0011
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.27 (0.13 to 0.57)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0005
Risk Ratio (95% CI)		0.42 (0.23, 0.76)
P-value for Risk Ratio		0.0048
Heterogeneity p-value of RR	0.6015	
1/RR (95% CI)		2.39 (1.31, 4.34)
Risk Difference (95% CI)		-32.80 (-49.37, -16.22)
P-value for Risk Difference		0.0001

Region (Asien-Pazifik)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Region: Asia Pacific]	40/81 (49.4)	8/28 (28.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.41 (0.16, 1.05)
P-value for Odds Ratio		0.0625
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.43 (0.18 to 1.03)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0570
Risk Ratio (95% CI)		0.58 (0.31, 1.09)
P-value for Risk Ratio		0.0895
Heterogeneity p-value of RR	0.6015	
1/RR (95% CI)		1.73 (0.92, 3.26)
Risk Difference (95% CI)		-20.81 (-41.00, -0.62)
P-value for Risk Difference		0.0435

Region (Osteuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Region: Eastern Europe]	39/83 (47.0)	10/29 (34.5)
Odds Ratio (95% CI)		0.59 (0.24, 1.44)
P-value for Odds Ratio		0.2475
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.60 (0.26 to 1.41)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2447
Risk Ratio (95% CI)		0.73 (0.42, 1.28)
P-value for Risk Ratio		0.2737
Heterogeneity p-value of RR	0.6015	
1/RR (95% CI)		1.36 (0.78, 2.38)
Risk Difference (95% CI)		-12.51 (-33.09, 8.08)
P-value for Risk Difference		0.2313

Region (Westeuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Region: Western Europe]	31/43 (72.1)	6/15 (40.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.26 (0.07, 0.91)
P-value for Odds Ratio		0.0351
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.26 (0.08 to 0.86)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0273
Risk Ratio (95% CI)		0.56 (0.29, 1.08)
P-value for Risk Ratio		0.0798
Heterogeneity p-value of RR	0.6015	
1/RR (95% CI)		1.80 (0.93, 3.49)
Risk Difference (95% CI)		-32.09 (-60.90, -3.29)
P-value for Risk Difference		0.0297

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	84/168 (50.0)	19/56 (33.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.51 (0.27, 0.97)
P-value for Odds Ratio		0.0394
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.53 (0.29 to 0.96)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0371
Risk Ratio (95% CI)		0.68 (0.46, 1.01)
P-value for Risk Ratio		0.0560
Heterogeneity p-value of RR	0.1587	
1/RR (95% CI)		1.47 (0.99, 2.19)
Risk Difference (95% CI)		-16.07 (-30.68, -1.47)
P-value for Risk Difference		0.0312

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	87/147 (59.2)	14/54 (25.9)
Odds Ratio (95% CI)		0.24 (0.12, 0.48)
P-value for Odds Ratio		<0.0001
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.27 (0.14 to 0.50)
P-value for Peto Odds Ratio		<0.0001
Risk Ratio (95% CI)		0.44 (0.27, 0.70)
P-value for Risk Ratio		0.0007
Heterogeneity p-value of RR	0.1587	
1/RR (95% CI)		2.28 (1.42, 3.66)
Risk Difference (95% CI)		-33.26 (-47.48, -19.04)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	51/102 (50.0)	9/30 (30.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.43 (0.18, 1.03)
P-value for Odds Ratio		0.0591
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.45 (0.20 to 1.01)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0540
Risk Ratio (95% CI)		0.60 (0.33, 1.08)
P-value for Risk Ratio		0.0867
Heterogeneity p-value of RR	0.7343	
1/RR (95% CI)		1.67 (0.93, 2.99)
Risk Difference (95% CI)		-20.00 (-39.23, -0.77)
P-value for Risk Difference		0.0417

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Skin and subcutaneous tissue disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	120/213 (56.3)	24/80 (30.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.33 (0.19, 0.58)
P-value for Odds Ratio		0.0001
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.35 (0.21 to 0.58)
P-value for Peto Odds Ratio		<0.0001
Risk Ratio (95% CI)		0.53 (0.37, 0.76)
P-value for Risk Ratio		0.0006
Heterogeneity p-value of RR	0.7343	
1/RR (95% CI)		1.88 (1.32, 2.68)
Risk Difference (95% CI)		-26.34 (-38.44, -14.24)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Dermatitis atopisch

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	83/189 (43.9)	9/55 (16.4)
Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.12, 0.54)
P-value for Odds Ratio		0.0005
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.31 (0.17 to 0.58)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0002
Risk Ratio (95% CI)		0.37 (0.20, 0.69)
P-value for Risk Ratio		0.0020
Heterogeneity p-value of RR	0.3789	
1/RR (95% CI)		2.68 (1.44, 5.00)
Risk Difference (95% CI)		-27.55 (-39.68, -15.42)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	61/117 (52.1)	13/50 (26.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.32 (0.16, 0.67)
P-value for Odds Ratio		0.0027
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.35 (0.18 to 0.68)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0019
Risk Ratio (95% CI)		0.50 (0.30, 0.82)
P-value for Risk Ratio		0.0069
Heterogeneity p-value of RR	0.3789	
1/RR (95% CI)		2.01 (1.21, 3.31)
Risk Difference (95% CI)		-26.14 (-41.41, -10.87)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.0009

Alter (≥ 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=65]	3/9 (33.3)	0/5
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9745
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.16 (0.01 to 2.07)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1605
Risk Ratio (95% CI)		0.24 (0.02, 3.86)
P-value for Risk Ratio		0.2482
Heterogeneity p-value of RR	0.3789	
1/RR (95% CI)		4.20 (0.26, 68.04)
Risk Difference (95% CI)		-33.33 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Sex: Female]	57/122 (46.7)	8/47 (17.0)
Odds Ratio (95% CI)		0.23 (0.10, 0.55)
P-value for Odds Ratio		0.0009
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.29 (0.14 to 0.57)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0004
Risk Ratio (95% CI)		0.36 (0.19, 0.71)
P-value for Risk Ratio		0.0031
Heterogeneity p-value of RR	0.5149	

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
1/RR (95% CI)		2.75 (1.41, 5.33)
Risk Difference (95% CI)		-29.70 (-43.72, -15.68)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Sex: Male]	90/193 (46.6)	14/63 (22.2)
Odds Ratio (95% CI)		0.33 (0.17, 0.63)
P-value for Odds Ratio		0.0010
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.36 (0.20 to 0.65)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0006
Risk Ratio (95% CI)		0.48 (0.29, 0.78)
P-value for Risk Ratio		0.0031
Heterogeneity p-value of RR	0.5149	
1/RR (95% CI)		2.10 (1.29, 3.42)
Risk Difference (95% CI)		-24.41 (-36.92, -11.90)
P-value for Risk Difference		0.0002

Region (Nord- und Südamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Region: North and South America]	50/108 (46.3)	5/38 (13.2)
Odds Ratio (95% CI)		0.18 (0.06, 0.49)
P-value for Odds Ratio		0.0010
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.12 to 0.53)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0003
Risk Ratio (95% CI)		0.28 (0.12, 0.66)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.0039
Heterogeneity p-value of RR	0.3927	
1/RR (95% CI)		3.52 (1.51, 8.22)
Risk Difference (95% CI)		-33.14 (-47.54, -18.74)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Region (Asien-Pazifik)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Region: Asia Pacific]	35/81 (43.2)	4/28 (14.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.22 (0.07, 0.70)
P-value for Odds Ratio		0.0107
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.29 (0.12 to 0.70)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0061
Risk Ratio (95% CI)		0.33 (0.13, 0.86)
P-value for Risk Ratio		0.0231
Heterogeneity p-value of RR	0.3927	
1/RR (95% CI)		3.03 (1.17, 7.84)
Risk Difference (95% CI)		-28.92 (-45.98, -11.87)
P-value for Risk Difference		0.0011

Region (Osteuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Region: Eastern Europe]	37/83 (44.6)	8/29 (27.6)
Odds Ratio (95% CI)		0.47 (0.19, 1.20)
P-value for Odds Ratio		0.1151
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.50 (0.21 to 1.17)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.1097
Risk Ratio (95% CI)		0.62 (0.33, 1.18)
P-value for Risk Ratio		0.1424
Heterogeneity p-value of RR	0.3927	
1/RR (95% CI)		1.62 (0.85, 3.08)
Risk Difference (95% CI)		-16.99 (-36.68, 2.69)
P-value for Risk Difference		0.0899

Region (Westeuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Region: Western Europe]	25/43 (58.1)	5/15 (33.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.36 (0.10, 1.27)
P-value for Odds Ratio		0.1099
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.38 (0.12 to 1.21)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1008
Risk Ratio (95% CI)		0.57 (0.26, 1.25)
P-value for Risk Ratio		0.1566
Heterogeneity p-value of RR	0.3927	
1/RR (95% CI)		1.74 (0.80, 3.79)
Risk Difference (95% CI)		-24.81 (-53.47, 3.86)
P-value for Risk Difference		0.0885

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	69/168 (41.1)	9/56 (16.1)
Odds Ratio (95% CI)		0.28 (0.13, 0.60)
P-value for Odds Ratio		0.0013

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.33 (0.18 to 0.63)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0007
Risk Ratio (95% CI)		0.39 (0.21, 0.73)
P-value for Risk Ratio		0.0036
Heterogeneity p-value of RR	0.7153	
1/RR (95% CI)		2.56 (1.36, 4.79)
Risk Difference (95% CI)		-25.00 (-37.23, -12.77)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	78/147 (53.1)	13/54 (24.1)
Odds Ratio (95% CI)		0.28 (0.14, 0.57)
P-value for Odds Ratio		0.0005
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.31 (0.17 to 0.58)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0003
Risk Ratio (95% CI)		0.45 (0.28, 0.75)
P-value for Risk Ratio		0.0021
Heterogeneity p-value of RR	0.7153	
1/RR (95% CI)		2.20 (1.34, 3.64)
Risk Difference (95% CI)		-28.99 (-43.04, -14.93)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	45/102 (44.1)	7/30 (23.3)
Odds Ratio (95% CI)		0.39 (0.15, 0.99)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.0471
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.42 (0.18 to 0.97)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0413
Risk Ratio (95% CI)		0.53 (0.27, 1.06)
P-value for Risk Ratio		0.0704
Heterogeneity p-value of RR	0.4907	
1/RR (95% CI)		1.89 (0.95, 3.77)
Risk Difference (95% CI)		-20.78 (-38.90, -2.67)
P-value for Risk Difference		0.0248

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Dermatitis atopic, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	102/213 (47.9)	15/80 (18.8)
Odds Ratio (95% CI)		0.25 (0.13, 0.47)
P-value for Odds Ratio		<0.0001
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.30 (0.18 to 0.50)
P-value for Peto Odds Ratio		<0.0001
Risk Ratio (95% CI)		0.39 (0.24, 0.63)
P-value for Risk Ratio		0.0001
Heterogeneity p-value of RR	0.4907	
1/RR (95% CI)		2.55 (1.58, 4.12)
Risk Difference (95% CI)		-29.14 (-40.05, -18.22)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Augenerkrankungen

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	22/189 (11.6)	17/55 (30.9)
Odds Ratio (95% CI)		3.40 (1.64, 7.03)
P-value for Odds Ratio		0.0011
Peto Odds Ratio (95% CI)		4.17 (1.84 to 9.46)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0006
Risk Ratio (95% CI)		2.66 (1.52, 4.65)
P-value for Risk Ratio		0.0007
Heterogeneity p-value of RR	0.1230	
1/RR (95% CI)		0.38 (0.22, 0.66)
Risk Difference (95% CI)		19.27 (6.16, 32.38)
P-value for Risk Difference		0.0041

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	19/117 (16.2)	16/50 (32.0)
Odds Ratio (95% CI)		2.43 (1.12, 5.28)
P-value for Odds Ratio		0.0255
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.57 (1.14 to 5.79)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0223
Risk Ratio (95% CI)		1.97 (1.10, 3.52)
P-value for Risk Ratio		0.0224
Heterogeneity p-value of RR	0.1230	
1/RR (95% CI)		0.51 (0.28, 0.91)
Risk Difference (95% CI)		15.76 (1.10, 30.42)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.0353

Alter (≥ 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=65]	2/9 (22.2)	0/5
Odds Ratio (95% CI)		0.00 (0.00, NE)
P-value for Odds Ratio		0.9756
Peto Odds Ratio (95% CI)		0.19 (0.01 to 3.76)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2726
Risk Ratio (95% CI)		0.33 (0.02, 5.84)
P-value for Risk Ratio		0.4233
Heterogeneity p-value of RR	0.1230	
1/RR (95% CI)		3.00 (0.17, 52.53)
Risk Difference (95% CI)		-22.22 (NE, NE)
P-value for Risk Difference		<0.0001

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Sex: Female]	18/122 (14.8)	12/47 (25.5)
Odds Ratio (95% CI)		1.98 (0.86, 4.55)
P-value for Odds Ratio		0.1062
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.08 (0.87 to 5.01)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1014
Risk Ratio (95% CI)		1.73 (0.90, 3.33)
P-value for Risk Ratio		0.0992
Heterogeneity p-value of RR	0.3421	

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
1/RR (95% CI)		0.58 (0.30, 1.11)
Risk Difference (95% CI)		10.78 (-3.29, 24.84)
P-value for Risk Difference		0.1322

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Sex: Male]	25/193 (13.0)	21/63 (33.3)
Odds Ratio (95% CI)		3.36 (1.71, 6.60)
P-value for Odds Ratio		0.0005
Peto Odds Ratio (95% CI)		3.96 (1.89 to 8.30)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0003
Risk Ratio (95% CI)		2.57 (1.55, 4.28)
P-value for Risk Ratio		0.0003
Heterogeneity p-value of RR	0.3421	
1/RR (95% CI)		0.39 (0.23, 0.65)
Risk Difference (95% CI)		20.38 (7.75, 33.01)
P-value for Risk Difference		0.0017

Region (Nord- und Südamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Region: North and South America]	9/108 (8.3)	8/38 (21.1)
Odds Ratio (95% CI)		2.93 (1.03, 8.34)
P-value for Odds Ratio		0.0436
Peto Odds Ratio (95% CI)		3.41 (1.08 to 10.77)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0362
Risk Ratio (95% CI)		2.53 (1.04, 6.12)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Ratio		0.0403
Heterogeneity p-value of RR	0.3275	
1/RR (95% CI)		0.40 (0.16, 0.96)
Risk Difference (95% CI)		12.72 (-1.37, 26.81)
P-value for Risk Difference		0.0765

Region (Asien-Pazifik)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Region: Asia Pacific]	7/81 (8.6)	8/28 (28.6)
Odds Ratio (95% CI)		4.23 (1.35, 13.24)
P-value for Odds Ratio		0.0138
Peto Odds Ratio (95% CI)		5.28 (1.53 to 18.27)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0086
Risk Ratio (95% CI)		3.31 (1.31, 8.37)
P-value for Risk Ratio		0.0122
Heterogeneity p-value of RR	0.3275	
1/RR (95% CI)		0.30 (0.12, 0.77)
Risk Difference (95% CI)		19.93 (1.91, 37.95)
P-value for Risk Difference		0.0305

Region (Osteuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Region: Eastern Europe]	13/83 (15.7)	11/29 (37.9)
Odds Ratio (95% CI)		3.29 (1.25, 8.65)
P-value for Odds Ratio		0.0162
Peto Odds Ratio (95% CI)		3.71 (1.33 to 10.35)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.0123
Risk Ratio (95% CI)		2.42 (1.21, 4.83)
P-value for Risk Ratio		0.0125
Heterogeneity p-value of RR	0.3275	
1/RR (95% CI)		0.41 (0.21, 0.82)
Risk Difference (95% CI)		22.27 (2.74, 41.80)
P-value for Risk Difference		0.0258

Region (Westeuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Region: Western Europe]	14/43 (32.6)	6/15 (40.0)
Odds Ratio (95% CI)		1.38 (0.40, 4.78)
P-value for Odds Ratio		0.6044
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.38 (0.41 to 4.71)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6047
Risk Ratio (95% CI)		1.23 (0.57, 2.66)
P-value for Risk Ratio		0.5949
Heterogeneity p-value of RR	0.3275	
1/RR (95% CI)		0.81 (0.38, 1.76)
Risk Difference (95% CI)		7.44 (-21.66, 36.55)
P-value for Risk Difference		0.6105

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	16/168 (9.5)	15/56 (26.8)
Odds Ratio (95% CI)		3.48 (1.58, 7.65)
P-value for Odds Ratio		0.0021

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Peto Odds Ratio (95% CI)		4.23 (1.76 to 10.13)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0012
Risk Ratio (95% CI)		2.81 (1.48, 5.33)
P-value for Risk Ratio		0.0017
Heterogeneity p-value of RR	0.2915	
1/RR (95% CI)		0.36 (0.19, 0.67)
Risk Difference (95% CI)		17.26 (4.78, 29.75)
P-value for Risk Difference		0.0070

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	27/147 (18.4)	18/54 (33.3)
Odds Ratio (95% CI)		2.22 (1.10, 4.51)
P-value for Odds Ratio		0.0272
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.36 (1.12 to 4.97)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0244
Risk Ratio (95% CI)		1.82 (1.09, 3.03)
P-value for Risk Ratio		0.0226
Heterogeneity p-value of RR	0.2915	
1/RR (95% CI)		0.55 (0.33, 0.92)
Risk Difference (95% CI)		14.97 (0.84, 29.10)
P-value for Risk Difference		0.0380

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	11/102 (10.8)	10/30 (33.3)
Odds Ratio (95% CI)		4.14 (1.53, 11.17)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.0054
Peto Odds Ratio (95% CI)		5.33 (1.76 to 16.14)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0031
Risk Ratio (95% CI)		3.09 (1.45, 6.61)
P-value for Risk Ratio		0.0039
Heterogeneity p-value of RR	0.2919	
1/RR (95% CI)		0.32 (0.15, 0.69)
Risk Difference (95% CI)		22.55 (4.47, 40.63)
P-value for Risk Difference		0.0149

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Eye disorders, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	32/213 (15.0)	23/80 (28.8)
Odds Ratio (95% CI)		2.28 (1.23, 4.22)
P-value for Odds Ratio		0.0088
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.45 (1.27 to 4.73)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0074
Risk Ratio (95% CI)		1.91 (1.19, 3.07)
P-value for Risk Ratio		0.0072
Heterogeneity p-value of RR	0.2919	
1/RR (95% CI)		0.52 (0.33, 0.84)
Risk Difference (95% CI)		13.73 (2.66, 24.79)
P-value for Risk Difference		0.0152

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Konjunktivitis allergisch

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=18-<40]	7/189 (3.7)	6/55 (10.9)
Odds Ratio (95% CI)		3.18 (1.02, 9.96)
P-value for Odds Ratio		0.0467
Peto Odds Ratio (95% CI)		4.15 (1.09 to 15.75)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0366
Risk Ratio (95% CI)		2.95 (1.03, 8.45)
P-value for Risk Ratio		0.0445
Heterogeneity p-value of RR	0.7836	
1/RR (95% CI)		0.34 (0.12, 0.97)
Risk Difference (95% CI)		7.21 (-1.51, 15.92)
P-value for Risk Difference		0.1046

Alter (≥ 40 bis < 65 Jahren)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Age Group (Years): >=40-<65]	8/117 (6.8)	6/50 (12.0)
Odds Ratio (95% CI)		1.86 (0.60, 5.71)
P-value for Odds Ratio		0.2777
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.95 (0.59 to 6.42)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2717
Risk Ratio (95% CI)		1.76 (0.64, 4.83)
P-value for Risk Ratio		0.2744
Heterogeneity p-value of RR	0.7836	
1/RR (95% CI)		0.57 (0.21, 1.57)
Risk Difference (95% CI)		5.16 (-5.01, 15.34)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Risk Difference		0.3180

Geschlecht (weiblich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Sex: Female]	3/122 (2.5)	7/47 (14.9)
Odds Ratio (95% CI)		6.94 (1.70, 28.41)
P-value for Odds Ratio		0.0073
Peto Odds Ratio (95% CI)		9.21 (2.22 to 38.18)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0022
Risk Ratio (95% CI)		6.06 (1.62, 22.66)
P-value for Risk Ratio		0.0078
Heterogeneity p-value of RR	0.0522	
1/RR (95% CI)		0.17 (0.04, 0.62)
Risk Difference (95% CI)		12.44 (1.82, 23.05)
P-value for Risk Difference		0.0220

Geschlecht (männlich)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Sex: Male]	12/193 (6.2)	5/63 (7.9)
Odds Ratio (95% CI)		1.30 (0.44, 3.87)
P-value for Odds Ratio		0.6355
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.32 (0.42 to 4.12)
P-value for Peto Odds Ratio		0.6349
Risk Ratio (95% CI)		1.28 (0.47, 3.50)
P-value for Risk Ratio		0.6341
Heterogeneity p-value of RR	0.0522	

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
1/RR (95% CI)		0.78 (0.29, 2.15)
Risk Difference (95% CI)		1.72 (-5.81, 9.25)
P-value for Risk Difference		0.6534

Region (Nord- und Südamerika)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Region: North and South America]	1/108 (0.9)	2/38 (5.3)
Odds Ratio (95% CI)		5.94 (0.51, 68.93)
P-value for Odds Ratio		0.1527
Peto Odds Ratio (95% CI)		8.50 (0.63 to 114.11)
P-value for Peto Odds Ratio		0.1062
Risk Ratio (95% CI)		5.68 (0.52, 62.15)
P-value for Risk Ratio		0.1532
Heterogeneity p-value of RR	0.8269	
1/RR (95% CI)		0.18 (0.02, 1.92)
Risk Difference (95% CI)		4.34 (-3.05, 11.73)
P-value for Risk Difference		0.2478

Region (Asien-Pazifik)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Region: Asia Pacific]	2/81 (2.5)	2/28 (7.1)
Odds Ratio (95% CI)		3.04 (0.40, 23.19)
P-value for Odds Ratio		0.2808
Peto Odds Ratio (95% CI)		3.71 (0.38 to 36.04)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Peto Odds Ratio		0.2590
Risk Ratio (95% CI)		2.89 (0.42, 20.01)
P-value for Risk Ratio		0.2787
Heterogeneity p-value of RR	0.8269	
1/RR (95% CI)		0.35 (0.05, 2.39)
Risk Difference (95% CI)		4.67 (-5.56, 14.91)
P-value for Risk Difference		0.3674

Region (Osteuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Region: Eastern Europe]	8/83 (9.6)	5/29 (17.2)
Odds Ratio (95% CI)		1.95 (0.58, 6.63)
P-value for Odds Ratio		0.2799
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.08 (0.56 to 7.76)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2733
Risk Ratio (95% CI)		1.79 (0.63, 5.09)
P-value for Risk Ratio		0.2729
Heterogeneity p-value of RR	0.8269	
1/RR (95% CI)		0.56 (0.20, 1.59)
Risk Difference (95% CI)		7.60 (-7.71, 22.92)
P-value for Risk Difference		0.3273

Region (Westeuropa)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Region: Western Europe]	4/43 (9.3)	3/15 (20.0)
Odds Ratio (95% CI)		2.44 (0.46, 12.91)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.2888
Peto Odds Ratio (95% CI)		2.69 (0.45 to 16.11)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2777
Risk Ratio (95% CI)		2.15 (0.53, 8.78)
P-value for Risk Ratio		0.2805
Heterogeneity p-value of RR	0.8269	
1/RR (95% CI)		0.47 (0.11, 1.90)
Risk Difference (95% CI)		10.70 (-11.81, 33.21)
P-value for Risk Difference		0.3452

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer IGA 3)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)]	4/168 (2.4)	5/56 (8.9)
Odds Ratio (95% CI)		4.02 (1.03, 15.65)
P-value for Odds Ratio		0.0449
Peto Odds Ratio (95% CI)		5.42 (1.17 to 25.20)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0311
Risk Ratio (95% CI)		3.75 (1.04, 13.58)
P-value for Risk Ratio		0.0441
Heterogeneity p-value of RR	0.3294	
1/RR (95% CI)		0.27 (0.07, 0.97)
Risk Difference (95% CI)		6.55 (-1.31, 14.41)
P-value for Risk Difference		0.1020

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer IGA 4)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)]	11/147 (7.5)	7/54 (13.0)
Odds Ratio (95% CI)		1.84 (0.67, 5.06)

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
P-value for Odds Ratio		0.2347
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.95 (0.66 to 5.80)
P-value for Peto Odds Ratio		0.2290
Risk Ratio (95% CI)		1.73 (0.70, 4.26)
P-value for Risk Ratio		0.2302
Heterogeneity p-value of RR	0.3294	
1/RR (95% CI)		0.58 (0.24, 1.42)
Risk Difference (95% CI)		5.48 (-4.50, 15.46)
P-value for Risk Difference		0.2801

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [Peak Pruritus < 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<7)]	9/102 (8.8)	4/30 (13.3)
Odds Ratio (95% CI)		1.59 (0.45, 5.65)
P-value for Odds Ratio		0.4706
Peto Odds Ratio (95% CI)		1.66 (0.42 to 6.46)
P-value for Peto Odds Ratio		0.4679
Risk Ratio (95% CI)		1.51 (0.50, 4.61)
P-value for Risk Ratio		0.4654
Heterogeneity p-value of RR	0.2576	
1/RR (95% CI)		0.66 (0.22, 2.02)
Risk Difference (95% CI)		4.51 (-8.97, 17.99)
P-value for Risk Difference		0.5091

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS ≥ 7])

Primary System Organ Class Preferred Term [Subgroup]	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Conjunctivitis allergic, n/N1 (%) [Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)]	6/213 (2.8)	8/80 (10.0)
Odds Ratio (95% CI)		3.83 (1.28, 11.48)
P-value for Odds Ratio		0.0165
Peto Odds Ratio (95% CI)		4.82 (1.45 to 16.06)
P-value for Peto Odds Ratio		0.0104
Risk Ratio (95% CI)		3.55 (1.27, 9.96)
P-value for Risk Ratio		0.0162
Heterogeneity p-value of RR	0.2576	
1/RR (95% CI)		0.28 (0.10, 0.79)
Risk Difference (95% CI)		7.18 (0.22, 14.15)
P-value for Risk Difference		0.0434

Binary endpoint measurements:
Note: Missing observed values were imputed by LOCF (Last observation carried forward) method.
[1] Difference is Dupilumab minus Placebo. C.I. = Confidence interval calculated using normal approximation.
[2] P-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by region and disease severity.
[3] Odds ratio and relative risk were derived from logistic regression with treatment, randomization strata (region and disease severity) as fixed factors.
[4] Peto OR calculation is based on Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71) and its P-value is derived using a normal approximation.
[5] Same as [3], adding subgroup, treatment-by-subgroup as additional covariate.
Continuous endpoint measurements:
Note: 12345 and 54321 with imputation size 40. No imputation will be made for patients with baseline missing.
[1] The confidence interval (CI) with p-value is based on treatment difference (Dupilumab group vs. Placebo) of the LS mean percent change using ANCOVA model with baseline measurement ascovariate and the treatment, randomization strata (region and baseline IGA) as fixed factors.
[2] Same as [1], adding subgroup, treatment-by-subgroup as additional covariate.