

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 I

Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	43
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.2.1 Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
4.2.5.2.1.1 Für die Nutzenbewertung relevante Auswertung	47
4.2.5.2.1.2 Für die Nutzenbewertung relevante Ausgangssituation	48
4.2.5.2.1.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	50
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	51
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	73
4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen.....	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	82

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	84
4.3.1.2.1.2	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	102
4.3.1.2.1.3	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	104
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	105
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	106
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	107
4.3.1.3.1.1	Mortalität.....	110
4.3.1.3.1.2	Morbidität: EASI.....	113
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Juckreiz – <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS.....	120
4.3.1.3.1.4	Morbidität: SCORAD.....	137
4.3.1.3.1.5	Morbidität: POEM.....	145
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Schlafstörungen und Schlafqualität.....	154
4.3.1.3.1.7	Morbidität: EQ-5D VAS.....	166
4.3.1.3.1.8	Morbidität: Hautschmerzen - <i>Skin Pain</i> NRS.....	170
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: (C)DLQI und IDQOL.....	175
4.3.1.3.1.10	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	189
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	233
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	262
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	262
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	262
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	263
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	263
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	263
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	264
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	266
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	266
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	266
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	267
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	267
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	268
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	268
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	269
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	270
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	270
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	270
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	271
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	271
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	271
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	272

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	272
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	273
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	273
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	274
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	283
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	284
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	284
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	284
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	284
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	284
4.6	Referenzliste.....	286
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	296
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	300
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	302
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	303
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	395
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	436
Anhang 4-G	: Ergänzende Analysen	472
G.1	: MMRM-Analyse von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten .	473
PRESCHOOL.....		473
MMRM-Analyse: prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS)		473
MMRM-Analyse: Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS).....		479
MMRM-Analyse: Veränderung des POEM		486
MMRM-Analyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD.....		488
MMRM-Analyse: Veränderung der Sleep Quality NRS.....		491
MMRM-Analyse: Veränderung der Skin Pain NRS		492
MMRM-Analyse: Veränderung des CDLQI.....		494
MMRM-Analyse: Veränderung des IDQOL.....		497
CHRONOS.....		499
MMRM-Analyse: prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS).....		499
MMRM-Analyse: Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS).....		513
MMRM-Analyse: Veränderung des POEM		527
MMRM-Analyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD.....		532
MMRM-Analyse: Veränderung der EQ-5D VAS		536
MMRM-Analyse: Veränderung des DLQI.....		540
G.2	: Werte im Studienverlauf von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten	546
PRESCHOOL.....		546
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS).....		546
Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS).....		552
Veränderung des POEM		559

Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD.....	562
Veränderung der Sleep Quality NRS.....	564
Veränderung der Skin Pain NRS	566
Veränderung des CDLQI.....	568
Veränderung des IDQOL.....	570
CHRONOS	572
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS).....	572
Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS).....	583
Veränderung des POEM	594
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD.....	597
Veränderung des EQ-5D VAS.....	600
Veränderung des DLQI.....	605
G.3 : Rücklaufquoten von patientenberichteten Endpunkten	608
PRESCHOOL.....	608
Rücklaufquoten der Worst Scratch/Itch NRS	608
Rücklaufquoten des POEM	611
Rücklaufquoten der Sleep Quality NRS	612
Rücklaufquoten der Skin Pain NRS	612
Rücklaufquoten des CDLQI	614
Rücklaufquoten des IDQOL	615
CHRONOS	616
Rücklaufquoten des Peak Pruritus NRS	616
Rücklaufquoten des POEM	618
Rücklaufquoten der EQ-5D VAS	621
Rücklaufquoten des DLQI.....	624
G.4 : Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionsterm	628
PRESCHOOL.....	628
Subgruppenanalyse: EASI 75	628
Subgruppenanalyse: EASI 90	633
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit Verbesserung der Juckreizsymptomatik (Verringerung der Worst Scratch/Itch NRS ≥ 4).....	640
Subgruppenanalyse: prozentuale Veränderung der Worst Scratch/Itch NRS	646
Subgruppenanalyse: Veränderung der Worst Scratch/Itch NRS	652
Subgruppenanalyse: SCORAD 75.....	659
Subgruppenanalyse: SCORAD 90.....	664
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte	670
Subgruppenanalyse: Veränderung des POEM.....	676
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte	682
Subgruppenanalyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD	688
Subgruppenanalyse: Veränderung der Sleep Quality NRS	694
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Veränderung der Skin Pain NRS $\geq 1,5$ Punkte.....	700
Subgruppenanalyse: Veränderung des Skin Pain NRS	706
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI um ≥ 6 Punkte	713
Subgruppenanalyse: Veränderung des CDLQI	718

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IDQOL um ≥ 6 Punkte	723
Subgruppenanalyse: Veränderung des IDQOL	729
Subgruppenanalyse: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse.....	735
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat	739
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer	743
Subgruppenanalyse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.....	748
Subgruppenanalyse: PT: Dermatitis atopisch.....	752
CHRONOS	757
Subgruppenanalyse: EASI 75	757
Subgruppenanalyse: EASI 90	762
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Juckreizes (Verringerung der Peak Pruritus NRS ≥ 4)	766
Subgruppenanalyse: prozentuale Veränderung der Peak Pruritus NRS	770
Subgruppenanalyse: Veränderung der Peak Pruritus NRS.....	783
Subgruppenanalyse: SCORAD 75.....	794
Subgruppenanalyse: SCORAD 90.....	800
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte	806
Subgruppenanalyse: Veränderung des POEM.....	813
Subgruppenanalyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD	824
Subgruppenanalyse: Veränderung der EQ-5D VAS	835
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einem DLQI 0 und 1	846
Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des DLQI ≥ 6	851
Subgruppenanalyse: Veränderung des DLQI	855
Subgruppenanalyse: Gesamtraten aller unerwünschter Ereignisse	865
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat	873
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer	882
Subgruppenanalyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	891
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen.....	900
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Opportunistische Infektionen	908
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Diarrhoe	917
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	924
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Reaktion an der Injektionsstelle.....	931
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	936
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Dermatitis atopisch.....	943
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: SOC Augenerkrankungen	950
Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Konjunktivitis allergisch	957

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren	22
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	23
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis	30
Tabelle 4-4: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - EASI	33
Tabelle 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - IGA	33
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren	36
Tabelle 4-7: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer	53
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, PRESCHOOL, CHRONOS, [<i>Safety Analysis Set</i>])	94
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, PRESCHOOL, CHRONOS, [<i>Safety Analysis Set</i>])	95
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie während der gesamten Behandlungsdauer, PRESCHOOL, CHRONOS, [<i>Safety Analysis Set</i>])	96

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer, PRESCHOOL, CHRONOS, [<i>Safety Analysis Set</i>]).....	98
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität.....	110
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	112
Tabelle 4-25: Operationalisierung des EASI	113
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EASI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-27: Anteil der Patienten, die den EASI 75 erreichen (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	115
Tabelle 4-28: Anteil der Patienten, die den EASI 90 erreichen (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	118
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Juckreizes – <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS.....	121
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz – <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreizsymptomatik auf der <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS [PRESCHOOL] bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS [CHRONOS] ≥ 4 Punkte (Full Analysis Set).....	123
Tabelle 4-32: Prozentuale Veränderung des Juckreizes (<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS [PRESCHOOL] bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS [CHRONOS], Full Analysis Set)	126
Tabelle 4-33: Veränderung des Juckreizes (<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS [PRESCHOOL] bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS [CHRONOS], <i>Full Analysis Set</i>).....	132
Tabelle 4-34: Operationalisierung des SCORAD	137
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SCORAD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-36: Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (PRESCHOOL; CHRONOS; Full Analysis Set)	139
Tabelle 4-37: Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	142
Tabelle 4-38: Operationalisierung des POEM	145
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für POEM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145

Tabelle 4-40: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 6 Punkte (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	147
Tabelle 4-41: Veränderung des POEM (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>).....	150
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Schlafstörungen.....	155
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlafstörungen und Schlafqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-44: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	157
Tabelle 4-45: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	159
Tabelle 4-46: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der <i>Sleep Quality</i> NRS um $\geq 1,5$ Punkte (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>).....	163
Tabelle 4-47: Veränderung der <i>Sleep Quality</i> NRS (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>).....	164
Tabelle 4-48: Operationalisierung der EQ-5D VAS	166
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-50: Veränderung der EQ-5D VAS (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>).....	168
Tabelle 4-51: Operationalisierung des <i>Skin Pain</i> NRS	170
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Skin Pain</i> NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-53: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der <i>Skin Pain</i> NRS $\geq 1,5$ Punkte (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>).....	172
Tabelle 4-54: Veränderung <i>Skin Pain</i> NRS (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>)	173
Tabelle 4-55: Operationalisierung des (C)DLQI und des IDQOL.....	175
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für (C)DLQI und IDQOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-57: Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI oder IDQOL von 0 oder 1 (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	177
Tabelle 4-58: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des (C)DLQI oder IDQOL ≥ 6 Punkte (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	180
Tabelle 4-59: Veränderung des (C)DLQI oder IDQOL (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	183
Tabelle 4-60: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	189
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-62: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	192
Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	194

Tabelle 4-64: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	198
Tabelle 4-65: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	201
Tabelle 4-66: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (PRESCHOOL; <i>Safety Analysis Set</i>)	203
Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	205
Tabelle 4-68: Unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	209
Tabelle 4-69: Unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	212
Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	216
Tabelle 4-71: Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	219
Tabelle 4-72: 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; <i>Safety Analysis Set</i>)	223
Tabelle 4-73: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PRESCHOOL; CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	226
Tabelle 4-74: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen nach SOC und PT (PRESCHOOL; <i>Safety Analysis Set</i>)	229
Tabelle 4-75: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen ^a nach SOC und PT (CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	230
Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für PRESCHOOL	236
Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für CHRONOS	239
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie PRESCHOOL	241
Tabelle 4-79: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CHRONOS	245
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (<i>Worst Scratch/Itch NRS</i>) zu Baseline (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>)	250
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der <i>Skin Pain NRS</i> $\geq 1,5$ Punkte für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>)	251
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI ≥ 6 Punkte für das Merkmal Gewicht (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>)	252

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des CDLQI für das Merkmal Region (PRESCHOOL; <i>Full Analysis Set</i>)	253
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 90 für das Merkmal Alter (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	254
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	254
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreizsymptomatik (<i>Peak Pruritus</i> NRS \geq 4 Punkte) für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	255
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des DLQI \geq 6 Punkte für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	256
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 75 für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (<i>Peak Pruritus</i> NRS) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	256
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (<i>Peak Pruritus</i> NRS) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	258
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (<i>Peak Pruritus</i> NRS) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	259
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des DLQI für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (<i>Peak Pruritus</i> NRS) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	260
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (<i>Peak Pruritus</i> NRS) zu Baseline (CHRONOS; <i>Full Analysis Set</i>)	261
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach PT Reaktion an der Injektionsstelle für das Merkmal Geschlecht (CHRONOS; <i>Safety Analysis Set</i>)	261
Tabelle 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien	262
Tabelle 4-95: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	263
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	264
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	264
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	265
Tabelle 4-99: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	265
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	267

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	268
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	268
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	269
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	271
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	271
Tabelle 4-106: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis.....	275
Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	283
Tabelle 4-108 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT.....	303
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRESCHOOL.....	396
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHRONOS.....	414
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie: PRESCHOOL (R668-AD-1539).....	437
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHRONOS (AD-1224)	451

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 4-2: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den EASI 75 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	116
Abbildung 4-3: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den EASI 75 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	119
Abbildung 4-4: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des Juckreiz-Scores von ≥ 4 Punkten zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	124
Abbildung 4-5: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS) der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	129
Abbildung 4-6: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (<i>Peak Pruritus</i> NRS) der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, <i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	130
Abbildung 4-7: Forest-Plot für die prozentuale Verbesserung des Juckreiz-Scores zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	131
Abbildung 4-8: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS) der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	134
Abbildung 4-9: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (<i>Peak Pruritus</i> NRS) der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, <i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	135
Abbildung 4-10: Forest-Plot für die Verbesserung des Juckreiz-Scores zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	136
Abbildung 4-11: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den SCORAD 75 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels	

Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	140
Abbildung 4-12: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den SCORAD 90 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	143
Abbildung 4-13: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	148
Abbildung 4-14: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	152
Abbildung 4-15: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, <i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	153
Abbildung 4-16: Forest-Plot für die Veränderung des POEM zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	153
Abbildung 4-17: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der VAS Schlafstörungen des SCORAD um $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>).....	158
Abbildung 4-18: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	161
Abbildung 4-19: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, <i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	162
Abbildung 4-20: Forest-Plot für die Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>).....	162
Abbildung 4-21: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des <i>Sleep Quality</i> NRS der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	165
Abbildung 4-22: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, <i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	169
Abbildung 4-23: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der <i>Skin Pain</i> NRS der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	174

Abbildung 4-24: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	178
Abbildung 4-25: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung im (C)DLQI von ≥ 6 Punkten zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	181
Abbildung 4-26: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des CDLQI der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	186
Abbildung 4-27: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des IDQOL der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe.....	186
Abbildung 4-28: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des DLQI der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, <i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe	187
Abbildung 4-29: Forest-Plot für den Anteil die Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Full Analysis Set</i>)	188
Abbildung 4-30: Forest-Plot für den die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Safety Analysis Set</i>)	193
Abbildung 4-31: Forest-Plot für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse von a) mildem/moderatem sowie bei b) schwerem Schweregrad zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Safety Analysis Set</i>)	197
Abbildung 4-32: Forest-Plot für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Safety Analysis Set</i>)	202
Abbildung 4-33: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Safety Analysis Set</i>)	211
Abbildung 4-34: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Safety Analysis Set</i>)	214

Abbildung 4-35: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Safety Analysis Set</i>)	218
Abbildung 4-36: Forest-Plots für unerwünschte Ereignisse a) der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und b) des PT Dermatitis atopisch zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (<i>Safety Analysis Set</i>).....	222
Abbildung 4-37 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie PRESCHOOL (Teil B).....	414
Abbildung 4-38 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie CHRONOS.....	435

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ADA	<i>Anti-Drug Antibody</i>
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BKGRD	Begleittherapie (<i>Background</i>)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSA	Von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (<i>Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis</i>)
CDLQI	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCRF	Elektronischer Erfassungsbogen (<i>electronic Case Report Form</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (<i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	<i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FAS	Vollständiges Analyse-Set (<i>Full Analysis Set</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HOME	<i>Harmonising Outcome Measures for Eczema</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>

ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IDQOL	<i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	Multiple Imputation
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	Numerische Rating-Skala (<i>Numeric Rating Scale</i>)
OCS	Orale (systemische) Kortikosteroide (<i>Oral Corticosteroids</i>)
OLE	Offene Verlängerungsstudie (<i>Open Label Extension</i>)
OR	<i>Odds-Ratio</i>
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PDCO	Pädiatreausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QD	täglich
QW	wöchentlich

Q2W	Einmal alle zwei Wochen
Q4W	Einmal alle vier Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
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 Monaten bis 5 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 Glukokortikoide 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 verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu werden firmeninterne Datenbanken herangezogen und systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Für die Anwendung von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren liegen Studiendaten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT; PRESCHOOL AD-1539) 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 Monaten bis 5 Jahren

Kriterium	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	1	Patienten ab 6 Monaten 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 [3-6]
Studientypen	5	RCT	5	Die Studie ist keine RCT.	Verlässlichste Evidenz über den Mehrwert einer medizinischen Intervention
Behandlungsdauer	6	≥ 13 Wochen für < 6-Jährige ≥ 24 Wochen für ≥ 6-Jährige	6	< 13 Wochen für < 6-Jährige < 24 Wochen für ≥ 6-Jährige	Gemäß allgemeiner Empfehlungen zur Mindeststudiendauer [7, 8], der Behandlungserfahrung mit Dupilumab [9] und Anforderungen des G-BA [10]
Publikationstyp	7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	7	Andere Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
Registereintrag	8	-	8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d.h. <i>clinicaltrials.gov</i> , EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]	Studienregister werden direkt durchsucht

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 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien PRESCHOOL und CHRONOS als relevante Studien identifiziert. Die RCTs PRESCHOOL 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 PRESCHOOL handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab, begleitend mit topischen Kortikosteroiden, bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis 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 PRESCHOOL in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie AD-1434 für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 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 PRESCHOOL auch die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) – auf deren Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet worden ist – für die frühe Nutzenbewertung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 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 von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz- nutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
Mortalität				
UE mit Todesfolge	OR RR	- -	- -	Kein größerer oder

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

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz- nutzens	
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52		
	RD	-	-	geringerer Nutzen	
Morbidität					
EASI					
EASI 75	OR	10,00 [4,54; 22,05], < 0,0001	2,69 [1,68; 4,32], < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich	
	RR	3,44 [2,03; 5,85], < 0,0001	1,50 [1,26; 1,79], < 0,0001		
	RD	47,40 [34,22; 60,58], < 0,0001	23,47 [13,08; 33,86], < 0,0001		
EASI 90	OR	25,02 [4,36; 143,52], 0,0004	3,35 [2,10; 5,32], < 0,0001		
	RR	7,45 [1,80; 30,77], 0,0058	2,01 [1,56; 2,58], < 0,0001		
	RD	25,18 [14,95; 35,41], < 0,0001	27,42 [16,76; 38,09], < 0,0001		
Juckreiz - Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS					
Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	OR	6,97 [3,18; 15,26], < 0,0001	3,74 [2,32; 6,02], < 0,0001		
	RR	3,82 [2,13; 6,85], < 0,0001	1,94 [1,57; 2,40], < 0,0001		
	RD	38,91 [25,68; 52,14], < 0,0001	31,60 [20,90; 42,29], < 0,0001		
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS)	MWD	-35,07 [-46,754; -23,393], < 0,0001	-27,0 [-36,79; -17,19] < 0,0001		
	H´g	-0,98 [-1,300; -0,651]	-0,684 [-0,932; -0,435]		
Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS)	MWD	-2,42 [-3,100; -1,731], < 0,0001	-1,88 [-2,400; -1,351], < 0,0001		
	H´g	-1,13 [-1,451; -0,810]	-0,828 [-1,060; -0,596]		

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz- nutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
SCORAD				
SCORAD 75	OR	45,50 [5,09; 406,83], 0,0007	3,18 [1,91; 5,27], < 0,0001	
	RR	21,02 [2,91; 151,99], 0,0028	2,28 [1,60; 3,24], < 0,0001	
	RD	25,24 [15,43; 35,05], < 0,0001	21,17 [11,07; 31,26], < 0,0001	
SCORAD 90	OR	7,22 [0,74; 70,42], 0,0891 ^a	1,90 [0,89; 4,06], 0,0969	
	RR	6,67 [0,35; 127,0], 0,2071	1,74 [0,88; 3,42], 0,1092	
	RD	3,61 [-0,40; 7,63], 0,0931	5,04 [-1,62; 11,70], 0,1030	
POEM				
POEM ≥ 6 Punkte	OR	4,24 [2,14; 8,40], < 0,0001	5,20 [2,88; 9,41], < 0,0001	
	RR	1,84 [1,39; 2,43], < 0,0001	1,56 [1,37; 1,78], < 0,0001	
	RD	32,93 [18,58; 47,27], < 0,0001	31,99 [23,29; 40,69], < 0,0001	
Veränderung des POEM	MWD	-7,37 [-9,592; -5,156] < 0,0001	-7,0 [-8,51; -5,57], < 0,0001	
	H'g	-1,03 [-1,341; -0,721]	-1,077 [-1,302; -0,852]	

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz- nutzens
		PRESCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
Schlafstörungen				
VAS Schlafstörungen des SCORAD \geq 1,5 Punkte	OR	2,32 [1,14; 4,74], 0,0209	3,20 [1,67; 6,13] 0,0005	
	RR	1,33 [1,00; 1,76], 0,0488	1,27 [1,12; 1,45], 0,0002	
	RD	18,36 [3,86; 32,85], 0,0209	20,14 [10,89; 29,39], 0,0004	
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD	MWD	-2,29 [-3,185; -1,386], < 0,0001	-1,1 [-1,56; -0,69], < 0,0001	
	H'g	-0,79 [-1,102; -0,480]	-0,591 [-0,820; -0,362]	
Schlafqualität NRS \geq 1,5 Punkte	OR	0,27 [0,03; 2,82], 0,2712	NE	
	RR	0,30 [0,03; 2,78], 0,2853	NE	
	RD	-2,77 [-7,91; 2,37], 0,2545	NE	
Veränderung der Schlafqualität NRS	MWD	0,87 [0,311; 1,433], 0,0023	NE	
	H'g	0,52 [0,185; 0,850]	NE	
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]	
Hautschmerzen				
Skin Pain Score \geq 1,5 Punkte	OR	8,37 [3,78; 18,56], < 0,0001	NE	
	RR	2,01 [1,48; 2,74], < 0,0001	NE	
	RD	42,50 [28,98; 56,02], < 0,0001	NE	
Veränderung des Skin Pain Score	MWD	-2,32 [-3,051; -1,584], < 0,0001	NE	
	H'g	-1,04 [-1,370; -0,711]	NE	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
CDLQI				
(C)DLQI 0 oder 1	OR	1,30 [0,20; 8,64], 0,7827	3,69 [2,27; 6,01], < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,20 [0,22; 6,46], 0,8318	2,55 [1,84; 3,55], < 0,0001	
	RD	3,25 [-7,43; 13,93], 0,7849	25,63 [15,35; 35,90], < 0,0001	
(C)DLQI ≥ 6 Punkte	OR	5,34 [1,96; 14,56], 0,0014	2,51 [1,42; 4,45], 0,0016	
	RR	1,83 [1,16; 2,89], 0,0098	1,27 [1,12; 1,44], 0,0002	
	RD	36,62 [17,04; 56,20], 0,0008	17,61 [8,06; 27,17], 0,0013	
Veränderung des (C)DLQI	MWD	-5,43 [-7,931; -2,937], < 0,0001	-3,6 [-4,61; -2,55], < 0,0001	
	H'g	-0,95 [-1,390; -0,515]	-0,792 [-1,020; -0,564]	
IDQOL 0 oder 1	OR	11,00 [1,15; 105,08], 0,0376	NE	
	RR	7,98 [1,02; 62,36], 0,0477	NE	
	RD	17,01 [3,24; 30,77], 0,0195	NE	
IDQOL ≥ 6 Punkte	OR	7,00 [2,44; 20,07], 0,0004	NE	
	RR	2,69 [1,26; 5,75], 0,0114	NE	
	RD	45,05 [25,07; 65,03], 0,0002	NE	
Veränderung des IDQOL	MWD	-6,58 [-9,296; -3,872], < 0,0001	NE	
	H'g	-1,17 [-1,651; -0,687]	NE	
Sicherheit				
Gesamtrate aller UE	OR	0,61 [0,31; 1,21], 0,1535	1,31 [0,68; 2,53], 0,4226	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,86 [0,70; 1,06], 0,1529	1,04 [0,95; 1,13], 0,3958	
	RD	-10,50 [-24,78; 3,77], 0,1482	3,10 [-4,12; 10,33], 0,3990	
UE nach Schweregrad mild/moderat	OR	0,65 [0,33; 1,28], 0,2119	1,25 [0,73; 2,14], 0,4135	
	RR	0,87 [0,71; 1,08], 0,2111	1,05 [0,94; 1,17], 0,3936	

	RD	-9,22 [-23,60; 5,16], 0,2073	3,81 [-5,05; 12,67], 0,3984	
UE nach Schweregrad schwer	OR	0,17 [0,04; 0,80], 0,0256	0,91 [0,42; 2,01], 0,8210	
	RR	0,19 [0,04; 0,84], 0,0290	0,92 [0,45; 1,89], 0,8213	
	RD	-10,41 [-18,59; -2,23], 0,0130	-0,71 [-6,73; 5,32], 0,8177	
SUE	OR	0,12 [0,02; 0,88], 0,0373 ^a	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406	
	RR	NE ^b	0,72 [0,24; 2,10], 0,5422	
	RD	NE ^b	-1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068	
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,94 [0,06; 15,61], 0,9648	0,21 [0,05; 0,93], 0,0392	
	RR	0,94 [0,06; 15,08], 0,9648	0,23 [0,05; 0,96], 0,0431	
	RD	-0,08 [-3,53; 3,38], 0,9648	-6,12 [-10,02; -2,22], 0,0022	
<i>Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT</i>				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	0,49 [0,16; 1,55], 0,2238	1,85 [1,10; 3,12], 0,0204	
	RR	0,52 [0,18; 1,50], 0,2263	1,63 [1,09; 2,43], 0,0176	
	RD	-5,51 [-14,33; 3,30], 0,2183	10,17 [0,96; 19,38], 0,0305	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	-	1,97 [1,01; 3,86], 0,0470	
	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	0,51 [0,21; 1,26], 0,1420	0,61 [0,31; 1,18], 0,1416	
	RR	0,56 [0,26; 1,22], 0,1448	0,65 [0,36; 1,17], 0,1492	
	RD	-8,39 [-19,48; 2,71], 0,1374	-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	

SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^c	OR	0,46 [0,23; 0,94], 0,0325	0,36 [0,23; 0,57], < 0,0001
	RR	0,57 [0,34; 0,96], 0,0351	0,55 [0,41; 0,75], 0,0001
	RD	-15,42 [-29,26; -1,57], 0,0293	-24,29 [-34,49; -14,08], < 0,0001
PT: Dermatitis atopisch	OR	0,32 [0,15; 0,72], 0,0060	0,29 [0,17; 0,48], < 0,0001
	RR	0,41 [0,22; 0,79], 0,0074	0,43 [0,29; 0,63], < 0,0001
	RD	-18,80 [-31,56; -6,03], 0,0042	-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
	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
<p>-: Nicht aufgetreten a: <i>Peto-Odds-Ratio</i> b: Bei Berechnung des adjustierten RR und der adjustierten RD führt die Korrektur von Nullzellen (+0.5) zu nicht glaubwürdigen Effektschätzern. Aus diesem Grund wird nur das <i>Peto-Odds-Ratio</i> basierend auf Yusuf et al [11] dargestellt. c: Enthält das erkrankungsbezogene UE „atopische Dermatitis“ CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; IDQOL: <i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>; H²g: <i>Hedges' g</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht ermittelt; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In den Studien PRESCHOOL 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 Monaten bis 5 Jahren [9, 12].

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Übersicht über das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
UE mit Todesfolge	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Morbidität	
EASI	Beträchtlicher Zusatznutzen
Juckreiz	
SCORAD	
POEM	
Schlafstörungen	
EQ-5D VAS	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
(C)DLQI, IDQOL	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 zu den Verfahren von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Jugendlichen und bei Kindern von 6 bis 11 Jahren führt der G-BA aus, dass ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis gerechtfertigt sei, da sich Krankheitsbild und Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen, Kindern von 6 bis 11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnelten, keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter in der Erwachsenenstudie CHRONOS beobachtet wurde und die Zulassungsstudien AD-1526 und AD-1652 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg aufzeigten. Für atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 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 Monaten bis 5 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 Monaten bis 5 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, die bereits im frühen Kindesalter, bei älteren Kindern, bei Jugendlichen und auch bei Erwachsenen auftritt. 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 [13]. 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 [14-16].

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 [10]. 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. August 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 [17]. Am 25. November 2020 wurde das Anwendungsgebiet von Dupilumab auf Kinder von 6 bis 11 Jahren, die an schwerer atopischer Dermatitis leiden, erweitert. Im anschließenden Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde am 01. Juli 2021 auch hier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf Basis eines Evidenztransfers der Daten aus der Erwachsenenstudie CHRONOS und der Zulassungsstudie für Kinder von 6 bis 11 Jahren AD-1652 festgestellt [18].

Das durch die aktuelle Zulassungserweiterung definierte Anwendungsgebiet umfasst Kinder von 6 Monaten 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 I bezieht sich auf die Zulassungserweiterung für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 5 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 Monaten bis 5 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 Monaten bis 5 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 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1, 2].

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) [14]. Aus den Checklisten für die Indikationsstellung zur Systemtherapie bei atopischer Dermatitis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) ergeben sich die Schwellenwerte EASI > 15 und SCORAD > 40 für eine mittelschwere und EASI > 21 und SCORAD > 50 für eine schwere

atopische Dermatitis [19-21]. Die europäische und die US-amerikanische Leitlinie nennen keine expliziten Definitionen der Schweregrade anhand von Schweregrad-Scores [22, 23].

Leshem *et al.* [24] empfehlen eine Stratifizierung und Interpretation der Resultate des EASI-Scores wie folgt:

Tabelle 4-4: 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: [24]

Chopra *et al.* definieren den Schweregrad anhand des EASI-Scores in ähnlichen Größenordnungen (schwerer Schweregrad: 23,0–72,0) [25].

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 4-5: Schweregradbeurteilung der atopischen Dermatitis - IGA

Score ^a	Definition
0	Clear (läsionsfreies Hautbild)
1	Almost clear (beinahe läsionsfreies Hautbild)
2	Mild (leicht ausgeprägte Erkrankung)
3	Moderate (mittelschwer ausgeprägte Erkrankung)
4	Severe (schwer ausgeprägte Erkrankung)

a: Beim IGA sind unterschiedliche Skalen in Gebrauch, die zwischen vier und sieben Punkten umfassen. An dieser Stelle wird beispielhaft eine Skala von 0-4 Punkten dargestellt, wie sie auch in Studien mit Dupilumab verwendet wurde [26, 27].
 IGA: Investigator's Global Assessment
 Quelle: [28]

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 evidenz- und konsensbasierten Leitlinie solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit 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 [14, 19-21, 23, 29].

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 30.03.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-010) benannte der G-BA bei Kindern von 6 Monaten bis 5 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 Glukokortikoide 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 sowie 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 Monaten bis 5 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 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren

Kriterium	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	1	Patienten ab 6 Monaten 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 [3-6]
Studientypen	5	RCT	5	Die Studie ist keine RCT.	Verlässlichste Evidenz über den Mehrwert einer medizinischen Intervention
Behandlungsdauer	6	≥ 13 Wochen für < 6-Jährige ≥ 24 Wochen für ≥ 6-Jährige	6	< 13 Wochen für < 6-Jährige < 24 Wochen für ≥ 6-Jährige	Gemäß allgemeiner Empfehlungen zur Mindeststudiendauer [7, 8], der Behandlungserfahrung mit Dupilumab [9] und Anforderungen des G-BA [10]
Publikationstyp	7	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	7	Andere Publikationstypen (z. B. <i>Reviews</i> , <i>Comments</i> , <i>Letters to the Editor</i> , Kongressabstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen
Registereintrag	8	-	8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d.h. <i>clinicaltrials.gov</i> , EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]	Studienregister werden direkt durchsucht

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 Monaten bis 5 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 Glukokortikoide 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 ärztlicher Maßgabe 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 [3-6].

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 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 [10].

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 6 Jahren als Einschlusskriterium festgelegt. Dieses Einschlusskriterium berücksichtigt allgemeine Empfehlungen zur Mindeststudiendauer [8] bei atopischer Dermatitis sowie die Behandlungserfahrung mit Dupilumab. So weist Dupilumab einen raschen Wirkungseintritt, mit maximalen Behandlungseffekten nach 12–16 Wochen, auf [9].

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 [7]. Mit Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine 16-wöchige RCT (PRESCHOOL AD-1539) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren festgelegt und als adäquat betrachtet [30]. 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“ [31].

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 Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren 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 [32]. 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-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* (WHO 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 (AMIS) 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 –ergebnissen¹. 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.

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

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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 4-6 dargestellten Kriterien.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 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.

Statements⁴ 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 Dossievorlage 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 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien PRESCHOOL 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 PRESCHOOL ist der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in Kombination mit TCS und begleitender Basistherapie bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis 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 Monaten bis 5 Jahren (PRESCHOOL) 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 Kortikosteroiden der Klassen II und III (PRESCHOOL) bzw. der Klassen III und IV (CHRONOS) oder Tacrolimus (beide Studien), 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 (PRESCHOOL) 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 eine Sensitivitätsanalyse basierend auf „*All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*“ (keine Non-Responder Imputation für Patienten nach Erhalt der Rescue-Behandlung) durchgeführt. Fehlende Werte werden durch „*Last Observation Carried Forward*“ imputiert.

Für stetige Endpunkte wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Berücksichtigung aller erhobenen Werte („*All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*“), wobei fehlende Werte mit multipler Imputation ergänzt werden.

Diese Art der Analyse entspricht dem bereits in früheren Verfahren zu Dupilumab bei atopischer Dermatitis akzeptierten Vorgehen [18, 33].

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 [10].

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 [7]. Mit Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans (PIP) wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die 16-wöchige RCT (PRESCHOOL AD-1539) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren festgelegt und als adäquat betrachtet [30].

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“ [31]. 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 RStudio (Version 2022.07.1) mit dem Paket Meta, Version 4.2.1 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 [34, 35] und der Anforderungen des G-BA für einen Evidenztransfer [36] 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 von 6 Monaten bis 5 Jahren 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 von 6 Monaten bis 5 Jahren 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 von 6 Monaten bis 5 Jahren und Erwachsenen vergleichbar. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie PRESCHOOL bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren 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 [10].

Die zVT ist vergleichbar

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT bestimmt (siehe Modul 3 und Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

In den Tragenden Gründen zu den Verfahren von Dupilumab für atopische Dermatitis bei Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren führt der G-BA aus, dass ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis gerechtfertigt sei, da sich Krankheitsbild und Pathogenese der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen, Kindern von 6 bis 11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnelten, keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter in der Erwachsenenstudie CHRONOS beobachtet wurde und die Zulassungsstudien AD-1526 und AD-1652 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg aufzeigten [17, 18]. Für atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 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 Verzerrungspotenzial 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.

4.2.5.2.1.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die Wirksamkeitsendpunkte der Studien PRESCHOOL und CHRONOS werden jeweils auf Grundlage der *Intention-to-treat*-Population (ITT-Population) analysiert. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden auf Grundlage der Safety-Population ausgewertet.

Es wurden alle Daten für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Rescue-Therapie.

Analyse binärer Endpunkte

Für binäre Endpunkte werden jeweils die Gesamtzahl der Studienteilnehmer (N), sowie der absolute und prozentuale Anteil von Patienten mit Ereignis (Responder) (n [%]) dargestellt.

Der Behandlungseffekt wird mittels der Effektschätzer *Odds Ratio* (OR), *Risk Ratio* (RR) und Risikodifferenz (RD) angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Sollten die Ereignisraten ≤ 1 % sein,

wird das *Peto-Odds-Ratio* berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet werden. Die OR, RR und RD werden aus dem Mantel-Haenszel-Schätzer abgeleitet. Der p-Wert des OR basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, der die allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe untersucht. Für den p-Wert der RD wird ein Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, der für dieselben Kovariaten wie der p-Wert des OR stratifiziert wurde. Der p-Wert des RR wurde aus dem Effektschätzer und den Konfidenzintervallen des RR berechnet.

Es wurden alle Daten für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Rescue-Therapie.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte werden zu Baseline, zu den jeweiligen Analysezeitpunkten sowie der Veränderung zu Baseline, deskriptive Analysen dargestellt. Es werden jeweils die Anzahl der Studienteilnehmer (N) sowie der Mittelwert inklusive Standardabweichung (SD) angegeben. Für jeden Analysezeitpunkt wird zusätzlich für die Veränderung zu Baseline der adjustierte *Least Square Mean (LS Mean)* inklusive Standardfehler (SE) dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Dupilumab gegenüber der Kontrolle wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (*LS Mean Difference, MWD*) inklusive 95 %-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' *g*, ebenfalls inklusive 95 %-KI angegeben. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den korrespondierenden Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten.

Es wurden alle Daten für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Rescue-Therapie. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.

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 Scratch/Itch* NRS)
 - Von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche (BSA)
 - SCORAD
 - IGA
 - (C)DLQI und IDQOL
 - 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 PRESCHOOL 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 Scratch/Itch* NRS / *Peak Pruritus* NRS)

- SCORAD
- POEM
- Schlafstörungen (VAS des SCORAD) und Schlafqualität (*Sleep Quality* NRS)
- EQ-5D VAS
- Hautschmerzen (*Skin Pain* NRS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Krankheitsspezifischer Fragebogen ([C]DLQI, IDQOL)
- 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 4-7 zusammengefasst.

Tabelle 4-7: 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	<ul style="list-style-type: none"> ● Anzahl der berichteten Todesfälle 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert ● Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert ● Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
Morbidität		
EASI	<ul style="list-style-type: none"> ● EASI 75 – Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) erreichen ● EASI 90 – Anteil der Patienten, welche den EASI (90 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert ● Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert ● Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Juckreiz (<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS / <i>Peak Pruritus</i> NRS)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS ≥ 4 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) der Juckreizsymptomatik von ≥ 4 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert auf der <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung des <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS bzw. <i>Peak Pruritus</i> NRS zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
SCORAD	<ul style="list-style-type: none"> • SCORAD 75 – Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75 % Verbesserung [Abnahme]) gegenüber dem Baseline-Wert • SCORAD 90 – Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90 % Verbesserung [Abnahme]) gegenüber dem Baseline-Wert 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
POEM	<ul style="list-style-type: none"> • POEM ≥ 6 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des POEM zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert • Hedges' g (95 %-KI)
Schlafstörungen und Schlafqualität	<ul style="list-style-type: none"> • VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) von $\geq 1,5$ Punkten gegenüber dem Baseline-Wert 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert • Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert • Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zum Baseline-Wert, Beurteilung 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM • Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	der Wirksamkeit über den Studienverlauf	<ul style="list-style-type: none"> Hedges' g (95 %-KI)
	<ul style="list-style-type: none"> <i>Sleep Quality</i> NRS $\geq 1,5$ - Anteil der Patienten mit einer Zunahme (Verbesserung) von $\geq 1,5$ Punkten gegenüber dem Baseline-Wert 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der <i>Sleep Quality</i> NRS zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert Hedges' g (95 %-KI)
EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der EQ-5D VAS zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert Hedges' g (95 %-KI)
<i>Skin Pain</i> NRS	<ul style="list-style-type: none"> <i>Skin Pain</i> NRS $\geq 1,5$ - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) von $\geq 1,5$ Punkten gegenüber dem Baseline-Wert 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des <i>Skin Pain</i> NRS zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert Hedges' g (95 %-KI)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
(C)DLQI / IDQOL	<ul style="list-style-type: none"> (C)DLQI / IDQOL 0 oder 1 – Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI von 0 oder 1 Punkten erreichen 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> (C)DLQI / IDQOL ≥ 6 – Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) von ≥ 6 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert Relatives Risiko (95 %-KI), p-Wert Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des (C)DLQI / IDQOL zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> Symptomlast über Studienverlauf mittels MMRM Mittelwertdifferenz (95 %-KI), p-Wert Hedges' g (95 %-KI)

Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	• Anteil der Patienten mit Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Odds Ratio</i> (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	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT	• Deskriptive Darstellung	
<p>Für die Sicherheitsendpunkte wird, falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, die <i>Peto-Odds-Ratio</i> berechnet und zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds herangezogen. Für den Wirksamkeitsendpunkt SCORAD 90 wird zusätzlich ein nicht adjustiertes Relatives Risiko mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel) berechnet.</p> <p>(C)DLQI: (<i>Children's</i>) <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions</i>; IDQOL: <i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

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 [37].

In einer großen Kohorte von 1.550 pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten zeigt der EASI positive Ergebnisse hinsichtlich Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität, bei gleichzeitig guter Korrelation mit anderen Messinstrumenten für den Schweregrad [38]. 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 [39]. Auch die deutsche S2k-Leitlinie Neurodermitis und die europäische evidenz- und konsensbasierte Leitlinie nennen den EASI als validiertes Messinstrument zur Erfassung der Krankheitsschwere [14, 23].

Operationalisierung

Der EASI ist ein Index zur Ermittlung der Krankheitsschwere durch den behandelnden Arzt, 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, Exkoration und Lichenifikation in vier Körperbereichen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) bestimmt und miteinander verrechnet werden [40]. 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 [41]. 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 und Kindern von 6 bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des EASI als patientenrelevant ein [10, 17, 18]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher ein EASI 75- und ein EASI 90-Ansprechen auch bei Kindern von 6 Monaten bis

5 Jahren als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis bestätigt [3].

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "EASI" für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einem EASI 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (PRESCHOOL und CHRONOS) und Woche 52 (CHRONOS)
- Anteil der Patienten mit einem EASI 90 (90 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 (PRESCHOOL 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 [14]. 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 [16]. 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 Spiel- und Sozialverhalten und der Lern- oder Arbeitsfähigkeit reichen [15, 42-44]. 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 [3-6].

Mangels allgemein akzeptierter und vollständig validierter Juckreiz-Skalen [45] entwickelten und validierten Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals zusammen mit klinischen Dermatologen für Erwachsene die *Peak Pruritus* NRS und für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren die *Worst Scratch/Itch* NRS. Bei der Entwicklung der Messinstrumente wurden Eltern und betreuende Personen der erkrankten Kinder mit einbezogen. Beide Messinstrumente bewerten den stärksten Juckreiz innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz) [46-49]. 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 [50]. 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 [51].

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 [46, 47]. 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 Scratch/Itch* NRS wurde im Rahmen von Patienten-Interviews und einer klinischen Studie (PRESCHOOL) untersucht. Es zeigten sich wie bei der *Peak Pruritus* NRS positive Ergebnisse für Inhaltsvalidität, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität [49]. Im Einklang mit der *Peak Pruritus* NRS liegt der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient für die Test-Retest-Reliabilität der *Worst Scratch/Itch* NRS zwischen den Wochen 15 und 16 der Studie bei 0,935. Am Anfang der Studie (zwischen Baseline und Woche 2) lag der Intra-Klassen-Korrelationseffizient bei 0,499, was vermutlich daran lag, dass die Baseline-Werte aufgrund der strengen Einschlusskriterien kaum variierten.

Operationalisierung

Die *Worst Scratch/Itch* NRS besteht aus einer 11-Punkt-Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmstmöglicher Juckreiz), anhand derer die Eltern oder betreuenden Personen den schlimmsten Juckreiz oder das schlimmste Kratzverhalten der betroffenen Kinder innerhalb der letzten 24 Stunden bewerten. Nur der jeweils höhere Wert geht in die Bewertung des täglichen *Worst Scratch/Itch* Werts ein. Die Bewertung des Juckreizes erfolgt einmal täglich.

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 [46, 47].

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 und bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis stuft der G-BA eine Verbesserung der *Peak Pruritus* NRS von ≥ 4 Punkten als patientenrelevant ein [10, 17, 18].

Auch für die *Worst Scratch/Itch* NRS konnte in einem ankerbasierten Verfahren, welches durch ein verteilungsbasiertes Verfahren bestätigt wurde, aus Phase-III-Daten eine Veränderung von 3 bis 4 Punkten als geeignete Responder-Definition im Sinne einer MCID bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren bestätigt werden [49]. In Analogie zu den G-BA Verfahren von Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren betrachtet Sanofi daher eine Verbesserung von ≥ 4 Punkten der *Worst Scratch/Itch* NRS auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren als patientenrelevant.

In den vorliegenden direkt vergleichenden Studien erfolgt die Erhebung des Juckreizes mittels der *Worst Scratch/Itch* NRS (PRESCHOOL) bzw. *Peak Pruritus* NRS (CHRONOS) 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 Scratch/Itch* NRS und der *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 PRESCHOOL und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Worst Scratch/Itch* NRS (PRESCHOOL) bzw. der *Peak Pruritus* NRS (CHRONOS) ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52)
- Veränderung der *Worst Scratch/Itch* NRS (PRESCHOOL) bzw. der *Peak Pruritus* NRS (CHRONOS) zu Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert (bei CHRONOS auch zu Woche 52)

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 [52]. 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 [53]. 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 [3-6, 40, 53].

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 Gesamtkörperoberfläche als Vielfaches von 9 %. Ein hoher SCORAD-Wert entspricht einem hohen Schweregrad. Die maximale Punktzahl beträgt 103 [40].

Schram *et al.* ermittelten für den SCORAD eine MCID von 8,7 Punkten [41]. 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 und Kindern von 6 bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des SCORAD als patientenrelevant ein [10, 17, 18]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher ein SCORAD 75- und ein SCORAD 90-Ansprechen auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis bestätigt [3].

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "SCORAD" für die Studien PRESCHOOL 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 [54]. Bei der Entwicklung und Validierung des Fragebogens wurden Kinder ab einem Jahr bzw. deren Eltern oder betreuende Personen mit einbezogen. Die Fragen des POEM beziehen sich auf die Häufigkeit des Auftretens verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis innerhalb der vorhergehenden Woche. Da der POEM die Einschätzung der Patienten, beziehungsweise bei jüngeren Kindern die

Einschätzung der Eltern und betreuenden Personen, zu ihrer Erkrankung 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 [54]. 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 [41]. 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).

Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität des POEM konnten in mehreren Studien auch für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren bestätigt werden [54-58]. In einer vergleichenden Studie, die den Einsatz von 6 verschiedenen Schweregrad-Scores bei Kindern mit atopischer Dermatitis im Alter von einem Monat bis 4 Jahren miteinander verglich, zeigte der POEM die höchste Änderung über die Zeit und den stärksten Größeneffekt nach 4 Wochen, was insbesondere für seine Änderungssensitivität spricht [57].

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 [59]. 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 [60, 61]. Auch die deutsche Leitlinie zur atopischen Dermatitis zählt den POEM zu den validierten Instrumenten zur Erhebung patientenberichteter Symptome [14].

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, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorhergehenden Woche. Diese Symptome werden 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 [54]. Bei jüngeren Kindern erfassen die Eltern oder betreuenden Personen die Symptome. Sind die Kinder alt genug, die Fragen zu verstehen, werden sie bei der Bewertung mit einbezogen. Die maximale Punktzahl beträgt 28; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad. Zur Einordnung schwere atopische Dermatitis wird ein POEM Score ≥ 17 empfohlen [62].

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 [41]. Gaunt *et al.* bestimmten in einem ankerbasierten Verfahren bei Kindern von einem Monat bis 5 Jahren eine MCID von 4,27 [63]. 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 [64]. 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 der Phase-III-Studie AD-1652, an der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis teilnahmen, wurde eine Veränderung von 6 Punkten als bedeutende Änderung im Sinne einer MCID bestimmt [65]. In zwei ankerbasierten Verfahren wurden innerhalb der Studie PRESCHOOL bedeutende Änderungen im Sinne von MCIDs von 5,31 bzw. 6,04 Punkten ermittelt, darüber hinaus wurde in einem verteilungsbasierten Verfahren eine deutlich niedrigere Schwelle von 2,13 Punkten berechnet [49]. Die in den ankerbasierten Verfahren ermittelten MCIDs in den pädiatrischen Populationen sind 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 Monaten bis 5 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 und bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis stuft der G-BA den POEM als patientenrelevant ein [10, 17, 18]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher den POEM mit einem Responsekriterium von ≥ 6 Punkten auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis bestätigt [3].

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „POEM“ für die Studien PRESCHOOL 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 Baseline-Wert (bei CHRONOS auch zu Woche 52 im Vergleich zum Baseline-Wert)

Schlafstörungen und Schlafqualität

Patientenrelevanz und Validität

Schlafstörungen wurden vom G-BA in den Beratungsgesprächen zur Indikation atopische Dermatitis ebenfalls als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt genannt [3-6]. Sie

stellen ein häufiges Symptom der atopischen Dermatitis dar [66] und werden sowohl im SCORAD als auch im POEM erfasst. Darüber hinaus wird die Schlafqualität in der *Sleep Quality* NRS erfasst. Ein großer Teil der Kinder unter 6 Jahren (34,9 bis 44,0 %) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die an einer nichtinterventionellen Langzeitstudie teilnahmen, litt in Folge des Juckreizes täglich unter Schlafstörungen [67]. Ungefähr 60 % der Patienten einer deutschen Querschnittsstudie bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis werteten die Verbesserung der Schlafqualität als eines der fünf wichtigsten Behandlungsziele [68].

Die *Sleep Quality* NRS wurde von Sanofi in Zusammenarbeit mit Regeneron Pharmaceuticals mit Hilfe von Experten für patientenberichtete Endpunkte als Teil eines Schlaftagebuchs entwickelt. Die Fragen des Schlaftagebuchs wurden in Interviews mit Eltern und betreuenden Personen von Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren, die an atopischer Dermatitis leiden, getestet und spezifiziert. Validität, Änderungssensitivität und Reliabilität der *Sleep Quality* NRS wurden zusätzlich im Rahmen der Phase-III-Studie PRESCHOOL bestätigt [49]. Bei der Konstruktvalidität und Änderungssensitivität zeigten sich mittelstarke bis starke Korrelationen zu anderen Erhebungsinstrumenten aus dem Bereich Lebensqualität und, soweit vorhanden, deren schlafbezogenen Items. Zudem war es mit Hilfe der *Sleep Quality* NRS möglich, zwischen Patientengruppen mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung, die durch andere Erhebungsinstrumente festgelegt worden waren, zu differenzieren. Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient für die Test-Retest-Reliabilität lag mit 0,797 über der für Patient Reported Outcome (PRO)-Messinstrumente empfohlenen Schwelle von 0,70.

Operationalisierung

Im Rahmen der Studien PRESCHOOL 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 bzw. deren Eltern oder betreuende Personen geben darauf den durchschnittlichen Wert für die letzten drei Tage oder Nächte an. Darüber hinaus wurde in der Studie PRESCHOOL die Schlafqualität der teilnehmenden Kinder anhand der *Sleep Quality* NRS bewertet. Hier schätzten die Eltern oder betreuenden Personen den Schlaf der Kinder auf einer Skala von 0 (schlechtester möglicher Schlaf) bis 10 (bestmöglicher Schlaf) ein. Soweit möglich, wurden die Kinder in die Beurteilung des Schlafs mit einbezogen. Die Schlafqualität wurde dabei dadurch beurteilt, wie ruhig und tief die Kinder schliefen, ob sie sich im Schlaf kratzten, ob die Eltern oder betreuenden Personen durch das Weinen der Kinder geweckt wurden und wie ausgeruht die Kinder am nächsten Tag waren. Auf patientenindividueller Ebene wird eine Verbesserung der Schlaflosigkeit und der Schlafqualität mit einer Response-Schwelle von 15 % (jeweils 1,5 Punkte auf der VAS Schlaflosigkeit des SCORAD und auf der *Sleep Quality* NRS) analysiert.

Der G-BA stuft 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 und Kindern von 6 bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis die Verbesserung der VAS Schlaflosigkeit des SCORAD als patientenrelevant ein [10, 17, 18]. In Analogie dazu betrachtet

Sanofi daher die VAS Schlaflosigkeit des SCORAD und zusätzlich die *Sleep Quality* NRS bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren als patientenrelevant.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt "Schlafstörungen und Schlafqualität" für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16 (bei CHRONOS auch zu Woche 52)
- Veränderung des VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert (bei CHRONOS auch zu Woche 52)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Sleep Quality* NRS $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16
- Veränderung der *Sleep Quality* NRS zu Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert

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 [69]. 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 Allgemeinen 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 [69]. 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 Baseline-Wert

Skin Pain NRS

Patientenrelevanz und Validität

Hautschmerzen sind in der atopischen Dermatitis ein häufig vorkommendes und von Juckreiz zu differenzierendes Symptom, das sowohl Erwachsene als auch Kinder betrifft [70, 71]. In

verschiedenen Querschnittsstudien lag der Anteil der Patienten mit atopischer Dermatitis, die von schmerzender Haut berichteten, zwischen 54,6 und 92,3 % [72-74]. Bei der Entwicklung der *Skin Pain* NRS mit Eltern und betreuenden Personen von an atopischer Dermatitis erkrankten Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren gaben 96 % der Teilnehmenden an, dass ihre Kinder unter Hautschmerzen leiden [49]. Der G-BA sieht Schmerzen in der Indikation atopische Dermatitis als patientenrelevant an [3].

Die *Skin Pain* NRS wurde von Sanofi in Zusammenarbeit mit Regeneron Pharmaceuticals mit Hilfe von Experten für patientenberichtete Endpunkte entwickelt. Die Häufigkeit und der Zeitraum der Abfrage wurden in Interviews mit Eltern und betreuenden Personen von Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren, die an atopischer Dermatitis leiden, getestet und spezifiziert. Validität, Änderungssensitivität und Reliabilität der *Skin Pain* NRS wurden anhand von Daten aus Phase-III-Studien in der atopischen Dermatitis bestätigt [49, 75]. Bei der Konstruktvalidität und Änderungssensitivität zeigten sich mittelstarke bis starke Korrelationen zu anderen Erhebungsinstrumenten aus dem Bereich Lebensqualität und, soweit vorhanden, deren Items, die Irritationen der Haut abfragen. Zudem war es mit Hilfe der *Skin Pain* NRS möglich, zwischen Patientengruppen mit verschiedenen Schweregraden der Erkrankung, die durch andere Erhebungsinstrumente festgelegt worden waren, zu differenzieren. Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient für die Test-Retest-Reliabilität lag im Bereich der für *Patient Reported Outcome* (PRO)-Messinstrumente empfohlenen Schwelle von 0,70 oder darüber.

Operationalisierung

Die *Skin Pain* NRS besteht aus einer 11-Punkt-Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmstmögliche Schmerzen), anhand derer die Eltern oder betreuenden Personen die schlimmsten Schmerzen der betroffenen Kinder innerhalb der letzten 24 Stunden bewerten. Als Basis der Bewertung dienen die Beobachtungen der Eltern und betreuenden Personen und, falls einholbar, die eigenen Berichte der Kinder. Die Bewertung der Hautschmerzen erfolgt einmal täglich. Aus den erhobenen Werten der vergangenen 7 Tage wird ein Wochendurchschnittswert gebildet. Da die *Skin Pain* NRS die Einschätzung des Patienten, beziehungsweise bei jüngeren Kindern die Einschätzung der Eltern oder betreuenden Personen, wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. Auf patientenindividueller Ebene wird eine Verbesserung der Hautschmerzen mit einer Response-Schwelle von 15 % (1,5 Punkte auf der *Skin Pain* NRS) analysiert.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „*Skin Pain* NRS“ für die Studie PRESCHOOL operationalisiert als

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Skin Pain* NRS $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16
- Veränderung der *Skin Pain* NRS zu Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CDLQI, DLQI und IDQOL

Patientenrelevanz und Validität

Der *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), der *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) und der *Infants' Dermatitis Quality of Life Index* (IDQOL) sind patientenberichtete Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen ([C]DLQI) bzw. atopischer Dermatitis (IDQOL) [76-78]. 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. Der IDQOL umfasst ebenfalls zehn Fragen, die folgende Subskalen umfassen: Symptome, Stimmung, Schlaf, Spielen, Familienaktivitäten, Essverhalten, Behandlungen, An- und Auskleiden und Baden. DLQI, CDLQI und IDQOL werden von der HOME-Initiative als Hauptmessinstrumente zum Therapieerfolg in Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität bei atopischer Dermatitis empfohlen [50, 79].

Bei CDLQI, DLQI und IDQOL handelt es sich um die am häufigsten verwendeten Instrumente zur Ermittlung der Lebensqualität bei Patienten mit atopischer Dermatitis [80]. Die Validierung und psychometrischen Eigenschaften des CDLQI, DLQI und IDQOL wurden in zahlreichen Studien nachgewiesen und auch in Übersichtsartikeln zusammengefasst [81-84].

Bei der Entwicklung des CDLQI waren Betroffene mit Hauterkrankungen, insbesondere mit atopischer Dermatitis, beteiligt, sodass die Inhaltsvalidität des Fragebogens sichergestellt ist [77]. Die Test-Retest-Reliabilität und interne Konsistenz des CDLQI wurden in jeweils 3 Studien als angemessen bewertet [48]. 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 [48]. Die Konstruktvalidität wurde mit Hilfe einer Known-Groups-Validität untersucht und belegt [81]. Die Änderungssensitivität des Messinstruments wurde im Zeitraum von 1995 bis 2012 in 26 Studien nachgewiesen [81]. Hierbei untersuchten eine Reihe von Studien den CDLQI bei Kindern mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis [48]. 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 [85].

Auch bei der Entwicklung des DLQI wurden Patienten mit Hauterkrankungen, insbesondere mit atopischer Dermatitis, beteiligt [46]. Für die Test-Retest-Reliabilität wurden Korrelationskoeffizienten $> 0,80$ und ein Cronbach α zwischen 0,73 und 0,92 für die interne Konsistenz festgestellt [46]. Die Konstruktvalidität wurde in über 37 Studien bewertet [46]. Die Untersuchung von Holm *et al.* zeigte hierbei beispielsweise einen statistisch signifikanten Zusammenhang des DLQI mit verschiedenen Schweregraden der atopischen Dermatitis

(operationalisiert mittels SCORAD) [86]. 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 [46].

Der IDQOL wurde unter Beteiligung von Eltern von Kindern unter 4 Jahren mit atopischer Dermatitis entwickelt [78]. Somit ist die Inhaltsvalidität des Fragebogens sichergestellt. Die psychometrischen Eigenschaften des IDQOL wurden in mehreren Studien getestet, dabei wurden in allen Kategorien überzeugende Eigenschaften festgestellt. Diese sind in einem Übersichtsartikel zusammengefasst [84]. Die Test-Retest-Reliabilität wurde in 3 Studien bewertet, bei denen der Intra-Korrelations-Koeffizient zwischen 0,89 und 0,95 lag [49]. Die interne Konsistenz wurde in insgesamt 5 Studien bewertet, die ermittelten Cronbach- α -Werte lagen jeweils mindestens über 0,70, größtenteils deutlich darüber [49]. Die Konstruktvalidität wurde in über 20 Studien beurteilt, in denen der IDQOL durchgehend mittelstarke bis starke Korrelationen zu anderen Erhebungsinstrumenten aus dem Bereich Lebensqualität und klinischen Parametern zur Bestimmung des Schweregrads der atopischen Dermatitis zeigte [49]. Die Änderungssensitivität des IDQOL konnte in einer Vielzahl von klinischen Studien nachgewiesen werden, in denen er eingesetzt wurde [49].

Der DLQI ist für die Altersgruppe ab 16 Jahren und der CDLQI für die Altersgruppe von 4 bis 16 Jahren vorgesehen. Der IDQOL ist zur Erhebung der Lebensqualität bei Kleinkindern unter 4 Jahren entwickelt worden. Die Vergleichbarkeit von CDLQI und DLQI zeigen Untersuchungen bei 16- und 17-jährigen Psoriasis-Patienten, die stark korrelierende Gesamtscores zwischen den Fragebögen aufweisen [87]. Die Validität des IDQOL wurde in einer Vielzahl an Studien belegt [84]. Somit wird es von Sanofi als adäquat angesehen, den DLQI für die Erwachsenen (CHRONOS), den CDLQI für Kinder ab 4 Jahren (PRESCHOOL) und den IDQOL für Kinder unter 4 Jahren (PRESCHOOL) 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. Der IDQOL umfasst ebenfalls zehn Fragen, die von den Eltern oder betreuenden Personen beantwortet werden und folgende Subskalen umfassen: Symptome, Stimmung, Schlaf, Spielen, Familienaktivitäten, Essverhalten, Behandlungen, An- und Auskleiden und Baden. Auch hier gibt es zu jeder Frage vier Antwortkategorien von 0 bis 3, die aufsummiert werden, sodass der IDQOL Werte zwischen 0 und 30 erreichen kann. Dabei bedeutet ein geringerer Wert eine bessere Lebensqualität.

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 [48].

Für den DLQI wurde in einer Studie von Basra et al. eine Veränderung von 4 Punkten als bedeutende Änderung im Sinne einer MCID bestimmt [88]. Für den IDQOL wurde anhand von Phase-III-Daten in anker- und verteilungsbasierten Verfahren eine Veränderung von 2,65 bis 5,62 Punkten als bedeutende Änderung im Sinne einer MCID bestimmt [49].

Sowohl in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten, bei jugendlichen Patienten und bei Kindern von 6 bis 11 Jahren stuft der G-BA das Erreichen eines DLQI bzw. CDLQI von 0 oder 1 als patientenrelevant ein [10, 17, 18]. Dies wurde für den CDLQI im Beratungsgespräch zur Indikation atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren bestätigt [3]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher auch den CDLQI und den IDQOL von 0 oder 1 bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren als patientenrelevantes Responsekriterium.

Darstellung im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „CDLQI, DLQI und IDQOL“ für die Studien PRESCHOOL 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 Baseline-Wert (bei CHRONOS auch zu Woche 52 im Vergleich zum Baseline-Wert)
- Anteil der Patienten, die einen IDQOL von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen (nur PRESCHOOL)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IDQOL ≥ 6 Punkte zu Woche 16 (nur PRESCHOOL)
- Änderung des IDQOL zu Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert (nur PRESCHOOL)

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 medizinische 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 Studien 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 Behandlungsabbruch 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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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 statistischer 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).

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.

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.

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 Monaten bis 5 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 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 in Abschnitt 4.2.5.2.1.1 beschriebenen Sensitivitätsanalysen für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS bilden die für die frühe Nutzenbewertung relevanten Hauptanalysen.

Post-hoc wird zusätzlich die Veränderung im Studienverlauf mittels MMRM analysiert. Auch für diese Sensitivitätsanalyse wurden alle Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie berücksichtigt.

Für die Studien PRESCHOOL 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“).

Darüber hinaus 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 PRESCHOOL und CHRONOS legen a priori keine Subgruppen fest, jedoch erfolgt implizit über die Stratifizierungsvariablen der Randomisierung (Gewicht [PRESCHOOL], Schweregrad der Erkrankung anhand des IGA und Region [beide Studien]) die Festlegung von drei 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 PRESCHOOL 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 PRESCHOOL das Subgruppenmerkmal Region eine Stratifizierungsvariable der Randomisierung.

Für die Zulassungsstudie PRESCHOOL werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen zu Woche 16 dargestellt:

- Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nordamerika; Europa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA 3]; schwer [IGA 4])
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [*Worst Scratch/Itch* NRS < 7]; schwer [*Worst Scratch/Itch* NRS ≥ 7])
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [EASI < 21]; schwer [EASI ≥ 21])
- Gewicht (≥ 5 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 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])

4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen wurden anhand der gleichen statistischen Modelle durchgeführt wie die Hauptanalyse des entsprechenden Effektschätzers. Hierbei geht das Subgruppenmerkmal nicht als Stratum in die Analyse ein. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes vorgenommen. In Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [89].

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren auszuschließen, wird eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes vorgenommen. Liegt der Interaktions-p-Wert unter dem Signifikanzniveau von 0,05, gilt dies als Hinweis auf eine Interaktion. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der Definition des p-Wertes durchschnittlich 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Daher kann nicht allein auf Basis eines signifikanten Interaktions-p-Wertes auf eine klinisch relevante Effektmodifikation geschlossen werden. In einem zweiten Bewertungsschritt wurden daher die Ergebnisse der Subgruppenanalyse hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft. Hierzu wurde zum einen untersucht, ob die Effekte über mehrere Endpunkte hinweg in konsistenter Weise auftreten und ob sie medizinisch plausibel sind. Die entsprechende Diskussion der Subgruppen-ergebnisse mit positivem Interaktions-p-Wert befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Im Falle signifikanter Interaktionen (Interaktions-p-Wert < 0,05) werden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden keine nach Subgruppen getrennten Ergebnisse dargestellt.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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, Lüthmann D, Boukhemair 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 4-8: 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
PRESCHOOL	Ja	Ja	Abgeschlossen	16 Wochen Behandlung, 12 Wochen Follow-up	Dupilumab 300 mg Q4W + TCS für Patienten ≥ 15 kg bis < 30 kg Dupilumab 200 mg Q4W + TCS für Patienten ≥ 5 kg bis < 15 kg Placebo Q4W + TCS für Patienten ≥ 5 kg bis < 30 kg
a: Teil des Moduls 5 des Zulassungsdossiers für die Anwendungsgebietserweiterung Q4W: Einmal alle vier Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCS: Topische Kortikosteroide					

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

Der Studienstatus ist auf dem Stand von 27. Januar 2023.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	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.

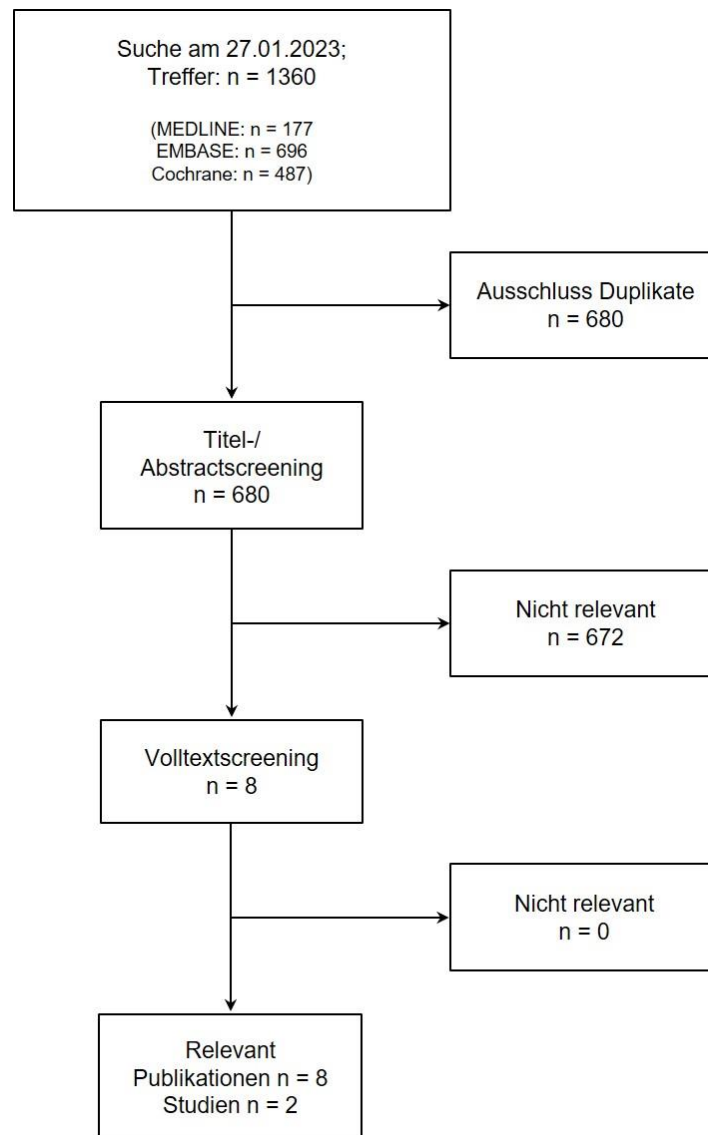


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 27. Januar 2023 hat insgesamt 1360 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den *Cochrane Libraries* ergeben. Hiervon wurden 680 Treffer als Dubletten identifiziert. 672 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden 8 Publikationen wurden im Volltext gesichtet und alle als relevant bewertet. Aus diesen 8 Publikationen wurden die beiden Studien PRESCHOOL und CHRONOS identifiziert [90-97].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^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 [98] ICTRP [99, 100] EU-CTR [101] AMIce [102]	nein	ja	abgeschlossen
PRESCHOOL	Clinicaltrials.gov [103] ICTRP [104] EU-CTR [105] AMIce [106]	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 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 25. Januar 2023.

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

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

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
AD-1224 (CHRONOS)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-12-01-D-328) [107] IQWiG Nutzenbewertung (A17-63) [108] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-483) [109] IQWiG Nutzenbewertung (A19-75, A20-01) [33, 110] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-621) [111] IQWiG Nutzenbewertung (A20-123) [112]	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 25. Januar 2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
AD-1224 (CHRONOS)	nein	ja	nein	ja [113]	ja [98-102]	ja [33, 90-92, 107-112]
PRESCHOOL	ja	ja	nein	ja [114]	ja [103-106]	ja [94, 95]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PRE-SCHOOL	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Studie der Phase III mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Dupilumab Q4W, Placebo)	Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten - < 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (IGA ≥ 3 ; EASI ≥ 16 ; BSA $\geq 10\%$; Worst Scratch/Itch NRS ≥ 4)	Dupilumab 200/300 mg Q4W + TCS (n = 83) Placebo Q4W + TCS (n = 79)	Screeningphase: bis zu 8 Wochen TCS Standardisierungsphase: 2 Wochen Behandlungsphase: 16 Wochen Follow-up-Phase: 12 Wochen oder bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434)	31 Studienzentren in Nordamerika und Europa Studienbeginn: 30. Juni 2020 Studienende: 16. September 2021	(Co-)Primärer Endpunkt: EASI ^a IGA Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS SCORAD POEM <i>Sleep Quality</i> NRS <i>Skin Pain</i> NRS CDLQI, IDQOL Sicherheitsendpunkte: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
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 \geq 3; EASI \geq 16; BSA \geq 10 %; Peak Pruritus NRS \geq 3)	Dupilumab 300 mg Q2W+TCS (n = 106) Dupilumab 300 mg ^b 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: <i>Peak Pruritus</i> 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
<p>a: 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.</p> <p>b: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten des zulassungskonformen Behandlungsschemas dargestellt: für Erwachsene 300 mg Dupilumab Q2W</p>						

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>AD: Atopische Dermatitis; BSA: <i>Body Surface Area of Involvement of Atopic Dermatitis</i>; (C)DLQI: <i>(Children's) Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions</i>; EU: Europäische Union; IDQOL: <i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; NRS: Numerische Rating-Skala; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; QW: Einmal jede Woche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; TCS: Topische Kortikosteroide; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Placebo + BKGRD ± Rescue	Dupilumab Q4W + BKGRD ± Rescue	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>	
PREESCHOOL	Placebo Injektionen subkutan entsprechend den Dupilumab- Anwen- dungen	Alle 4 Wochen (Q4W) 200 bzw. 300 mg Dupilumab subkutan (gewichtsabhängig: ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg, ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg)	<p><u>Begleittherapie:</u></p> <p>Ab Tag -14 vor Randomisierung wird in beiden Behandlungsarmen ein standardisiertes TCS-Regime verwendet. Spätestens ab Tag -7 vor Randomisierung wird in beiden Behandlungsarmen zusätzlich zweimal täglich rückfettende und feuchtigkeitsbindende Mittel (Emollentien) verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung schwach wirksamer TCS QD auf Bereichen mit aktiven Läsionen (dürfen nach Ermessen der Untersuchenden auch auf Bereichen mit dünner Haut [z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereiche] verwendet werden) • Nachdem Patienten einen IGA von ≤ 2 erreichen, Wechsel zu 3x wöchentlicher Anwendung von schwach wirksamen TCS, sobald Läsionsfreiheit vorliegt (IGA = 0), Behandlung mit TCS stoppen • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit schwach wirksamen TCS wie oben beschrieben • Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter Behandlung mit schwach wirksamen TCS QD Behandlung mit mittelstark oder stark wirksamen TCS möglich (Rescue-Therapie); der Einsatz der Rescue-Therapie darf frühestens nach 14 Tagen beginnen, empfindliche Hautbereiche sollten dabei nicht mit mittelstark oder stark wirksamen TCS behandelt und deren Anwendung zeitlich begrenzt werden; TCI dürfen ebenfalls als Rescue-Therapie eingesetzt werden, allerdings ausschließlich in empfindlichen Hautbereichen <p><u>Rescue-Therapie:</u></p> <p>Sofern medizinisch notwendig, kann, frühestens 14 Tage nach Studienbeginn, nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie mit mittelstark bis stark wirksamen TCS initiiert werden. Empfindliche Hautbereiche sollten auch während der Rescue-Therapie mit schwach wirksamen TCS oder alternativ mit TCI oder Crisaborol behandelt werden. Bei ausbleibendem Therapieerfolg der Rescue-Therapie können nach 7 Tagen OCS und systemische nicht-steroidale immunsuppressive Arzneimittel eingesetzt werden. Deren Einsatz hat den Abbruch der Studienbehandlung zur Folge.</p>	
Studie	Placebo + BKGRD ± Rescue	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue	Dupilumab QW + BKGRD ± Rescue ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

Studie	Placebo + BKGRD ± Rescue	Dupilumab Q4W + BKGRD ± Rescue	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.	
CHRONOS	Anfangs- dosis Placebo subkutan zu Tag 1 (Baseline), danach QW Placebo subkutan	Anfangs- dosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach Q2W 300 mg Dupilumab subkutan ^b	Anfangs- dosis 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach QW 300 mg Dupilumab subkutan	<p><u>Begleittherapie:</u></p> <p>Ab mind. 7 Tage vor der Randomisierung Anwendung von rückfettenden und feuchtigkeitbindenden Mitteln (Emollentien) BID; an Stellen, an denen eine Behandlung mit TCS erfolgt, Emollentien nur einmal täglich (z. B. morgens TCS und abends Emollentien)</p> <p>Ab Tag 1 (Baseline) TCS-Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung mittelstark wirksamer TCS QD auf Bereichen mit aktiven Läsionen (auf Bereichen mit dünner Haut [z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereiche] oder auf Bereichen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS Potenz als unsicher betrachtet wird, Verwendung schwach wirksamer TCS QD oder Verwendung von TCI) • Nachdem Läsionen unter Kontrolle sind (läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild) Wechsel von mittelstark wirksamen TCS zu schwach wirksamen TCS QD für 7 Tage, dann Absetzen der TCS • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS wie oben beschrieben • Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS QD Behandlung mit stark oder sehr stark wirksamen TCS möglich (Rescue-Therapie) • Bei Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität ggf. Reduktion oder Beendigung der TCS-Behandlung <p><u>Rescue-Therapie:</u></p> <p>Sofern medizinisch notwendig, wird 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.</p>
<p>a: In folgenden Tabellen werden ausschließlich die Daten des zulassungskonformen Behandlungsschemas dargestellt: für Erwachsene 300 mg Dupilumab Q2W</p> <p>b: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo subkutan verabreicht.</p> <p>BID: Zweimal täglich; BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); OCS: orale Kortikosteroide; 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 Kortikosteroide</p>				

Hinweise zu den Behandlungsarmen und den Dosierungsschemata der Studie CHRONOS

Die Studie CHRONOS schloss ein Dosierungsschema ein, das nicht der Zulassung entspricht. Für die Erwachsenenstudie CHRONOS wird daher im Folgenden nur die für die Nutzenbewertung relevante, zulassungskonforme Dupilumab-Dosierung (300 mg Dupilumab Q2W) dargestellt.

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

Tabelle 4-15: 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 (%)
PRESCHOOL					
Dupilumab + BKGRD ± Rescue	83	3,91 (1,225)	39 (47,0) / 44 (53,0)	58 (69,9) / 25 (30,1)	53 (63,9) / 30 (36,1) ^b
Placebo + BKGRD ± Rescue	79	3,78 (1,262)	24 (30,4) / 55 (69,9)	53 (67,1) / 26 (32,9)	51 (64,6) / 28 (35,4) ^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

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

Studie Gruppe	N	Dauer der AD (Jahre) MW (SD) / Median	EASI Score MW (SD) / Median	Worst Scratch/Itch NRS bzw. Peak Pruritus NRS MW (SD) / Median	BSA (%) MW (SD) / Median	SCORAD MW (SD) / Median	IGA Score n (%) IGA 3 / IGA 4
PRESCHOOL							
Dupilumab + BKGRD ± Rescue	83	3,4 (1,33) / 3,6	35,1 (13,88) / 33,2	7,5 (1,32) / 7,4	59,3 (22,51) / 56,0	72,7 (12,95) / 73,6	20 (24,1) / 63 (75,9)
Placebo + BKGRD ± Rescue	79	3,4 (1,30) / 3,4	33,1 (12,18) / 32,0	7,6 (1,49) / 7,7	57,4 (20,91) / 54,5	72,2 (11,44) / 72,1	17 (21,5) / 62 (78,5)
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)
<p>a: PRESCHOOL: Schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, hawaiianisch oder andere pazifische Inseln, nicht berichtet, andere CHRONOS: Schwarz oder afro-amerikanisch, asiatisch, andere, unbekannt</p> <p>b: Nordamerika, Europa</p> <p>c: Nord- und Süd-Amerika / Asien-Pazifik / Osteuropa / Westeuropa</p> <p>AD: atopische Dermatitis; BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); m: Männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: Weiblich</p>							

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, PRESCHOOL, CHRONOS, [*Safety Analysis Set*])

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Erkrankungen des atopischen Formenkreises		
PRESCHOOL	N = 83	N = 78
Atopische Dermatitis	83 (100,0)	78 (100,0)
Andere Allergien	43 (51,8)	42 (53,8)
Allergische Rhinitis	35 (42,2)	36 (46,2)
Asthma	20 (24,1)	21 (26,9)
Nahrungsmittelallergie	55 (66,3)	55 (70,5)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	4 (4,8)	3 (3,8)
Nesselsucht	14 (16,9)	15 (19,2)
Chronische Rhinosinusitis	1 (1,2)	2 (2,6)
Eosinophile Ösophagitis	2 (2,4)	1 (1,3)
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 (<i>Background</i>); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapie, PRESCHOOL, CHRONOS, [Safety Analysis Set])

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Vortherapien		
PRESCHOOL	N = 83	N = 78
Topische Vortherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I) ^a	77 (92,8)	78 (100,0)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II) ^a	54 (65,1)	53 (67,9)
Stark wirksame TCS (Klasse III) ^a	56 (67,5)	57 (73,1)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) ^a	7 (8,4)	3 (3,8)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören ^b	48 (57,8)	49 (62,8)
Systemische Vortherapie		
Kortikosteroide ^c	16 (19,3)	14 (17,9)
Calcineurininhibitoren ^{d, e}	10 (12,0)	7 (9,0)
Andere Immunsuppressiva ^{d, f}	4 (4,8)	7 (9,0)
Selektive Immunsuppressiva ^{d, g}	1 (1,2)	1 (1,3)
Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	3 (3,6)	1 (1,3)
Phototherapie	k. A.	k. A.
Balneotherapie	11 (13,3)	6 (7,7)
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		
Kortikosteroide ^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)

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

Medizinische Prozeduren		
UV-Lichttherapie	7 (6,4)	13 (4,1)
Phototherapie	5 (4,5)	7 (2,2)
PUVA	1 (0,9)	3 (1,0)
a: Innerhalb der letzten 6 Monate b: Innerhalb der letzten 6 Monate, beinhaltet Tacrolimus und Pimecrolimus c: Innerhalb der letzten 12 Monate d: Jemals e: Beinhaltet Ciclosporin f: Beinhaltet Methotrexat und Azathioprin g: Beinhaltet Mycophenolat BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Kortikosteroide; TNF: Tumornekrosefaktor; UV: Ultraviolett		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie während der gesamten Behandlungsdauer, PRESCHOOL, CHRONOS, [*Safety Analysis Set*])

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie^a		
PRESCHOOL	N = 83	N = 78
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	83 (100,0)	78 (100,0)
Antihistaminika für systemische Anwendung	74 (89,2)	65 (83,3)
Therapien für obstruktive Atemwegserkrankungen	25 (30,1)	27 (34,6)
Emollentien und Hautschutzmittel ^b	79 (95,2)	72 (92,3)
Topische Begleittherapie		
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	75 (90,4)	78 (100,0)
Schwach wirksame TCS (Klasse I) in Kombination mit Antibiotika	1 (1,2)	1 (1,3)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	33 (39,8)	52 (66,7)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	4 (4,8)	15 (19,2)
Stark wirksame TCS (Klasse III) in Kombination mit Antibiotika	0	1 (1,3)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	0	0

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören ^c	3 (3,6)	4 (5,1)
Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung	7 (8,4)	17 (21,8)
Analgetika	10 (12,0)	10 (12,8)
Antiinflammatorische and antirheumatische Mittel	10 (12,0)	9 (11,5)
Nasalpräparate	11 (13,3)	11 (14,1)
Systemische Kortikosteroide	3 (3,6)	6 (7,7)
Nicht steroidale Immunsuppressiva ^d	0	0
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 Kortikosteroide	16 (14,5)	53 (16,8)
Nicht steroidale Immunsuppressiva ^d	3 (2,7)	28 (8,9)

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

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer, PRESCHOOL, CHRONOS, [*Safety Analysis Set*])

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Rescue-Therapien		
PRESCHOOL	N = 83	N = 78
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	16 (19,3)	49 (62,8)
Topische Rescue-Therapie		
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	15 (18,1)	45 (57,7)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	1 (1,2)	12 (15,4)
Stark wirksame TCS (Klasse III) in Kombination mit Antibiotika	0	0
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	0	0
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören ^a	1 (1,2)	4 (5,1)
Systemische Rescue-Therapie		
Kortikosteroide	1 (1,2)	2 (2,6)
Calcineurininhibitoren	0	0
CHRONOS	N = 110	N = 315
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	19 (17,3)	167 (53,0)
Topische Rescue-Therapie		
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	2 (1,8)	1 (0,3)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	13 (11,8)	128 (40,6)

Studie	Dupilumab + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	7 (6,4)	64 (20,3)
Systemische Rescue-Therapie		
Kortikosteroide	9 (8,2)	32 (10,2)
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
a: Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören, enthalten u. a. Topische Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus) BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; TCS: Topische Kortikosteroide; 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

PRESCHOOL

Die Studie PRESCHOOL ist eine randomisierte, doppelt-verblindete placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.

Studienpopulation

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

Grundsätzlich erfolgte die Selektion und Randomisierung der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. 83 Patienten waren im bewertungsrelevanten Dupilumab-Behandlungsschema und 79 Patienten in der bewertungsrelevanten Kontrollgruppe. Das durchschnittliche Alter der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulationen lag zwischen 3 und 4 Jahren. Die Patienten waren etwas häufiger männlich (53,0% in der Dupilumab-Gruppe und 69,6% in der Kontrollgruppe) und vorwiegend kaukasischer Abstammung (69,9% in der Dupilumab-Gruppe und 67,1% in der Kontrollgruppe). Die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere in Bezug auf Schwere der Symptome und die Dauer der atopischen Dermatitis war zwischen der Behandlungsgruppen ausgewogen.

Studiendauer

Die Studie bestand aus einer bis zu 8-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 200 bzw. 300 mg Dupilumab subkutan. Die Dosierung war gewichtsabhängig, Kinder mit einem Gewicht zwischen ≥ 5 und < 15 kg bekamen 200 mg Dupilumab, Kinder mit einem Gewicht zwischen ≥ 15 und < 30 kg 300 mg. 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 4-14). 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 4-14). 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, Schlaflosigkeit (VAS des SCORAD), Schlafqualität (*Sleep Quality* NRS) und Hautschmerzen (*Skin Pain* NRS) analysiert. Die Lebensqualität wurde mithilfe des CDLQI und

des IDQOL abgebildet. Die Sicherheit wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

CHRONOS

Die Studie CHRONOS 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 4-14). 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 Emollientien 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 PRESCHOOL 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 PRESCHOOL und CHRONOS hinsichtlich des Studiendesigns vergleichbar sind.

Wie auch im EPAR beschrieben, sind die wesentlichen Elemente des Studiendesigns von PRESCHOOL und CHRONOS vergleichbar [9]. Die beiden Studien unterscheiden sich aufgrund der zu untersuchenden Studienpopulation nur hinsichtlich einzelner Einschlusskriterien, allem voran dem Alter. Weitere Studiencharakteristika wie die zugelassene Begleit- und Rescue-Therapie und die Operationalisierungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sind vergleichbar. Die eingeschlossenen Patienten in PRESCHOOL und CHRONOS sind in Bezug auf ihre demographischen Merkmale, wie Geschlecht und Ethnizität vergleichbar (siehe Tabelle 4-15).

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 PRESCHOOL 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 Erwachsenenendaten auf Kinder.

4.3.1.2.1.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Zuge des Beratungsgesprächs am 30. März 2022 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 Glukokortikoide der Klassen II bis III
- Tacrolimus (topisch)

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis mit unzureichend kontrollierter Erkrankung trotz täglicher Anwendung der Begleittherapien (TCS der Klasse I und Emollientien) war in der Studie PRESCHOOL eine Rescue-Therapie möglich. Als topische Therapieoptionen waren dabei der Einsatz von mittelstark bis stark wirksamen topischen Kortikosteroiden (Klasse II und III) und, für empfindlichere Hautbereiche, Calcineurininhibitoren sowie Crisaborol ohne Absetzen der Studienmedikation möglich.

Eine Rescue-Therapie mit systemischen Kortikosteroiden (OCS) oder nicht steroidalen Immunsuppressiva, 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 4-17 und Tabelle 4-19) wurden in der Studie leitliniengerecht angewendet und entsprechen dem Versorgungsalltag der Patientenpopulation.

Das Studienprotokoll der PRESCHOOL gewährte jedem einzelnen Patienten die individuell am besten geeignete Therapieanpassung. Hierbei wurden individuelle Kriterien wie Therapieansprechen, Verträglichkeit oder Vorbehandlungen berücksichtigt. 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 PRESCHOOL 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 [10].

Vergleichbarkeit der zVT in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS

In den Beratungsgesprächen für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren 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, 6].

Unterschiede in einzelnen zu berücksichtigenden Therapien basieren auf altersspezifischen Therapieempfehlungen und Zulassungsstatus einzelner Arzneimittel. Die Kontrollgruppen der beiden Studien PRESCHOOL und CHRONOS erhielten neben Injektionen mit Placebo eine Begleittherapie mit einem standardisierten TCS-Therapie regime und Emollientien. Mit Hilfe des standardisierten TCS-Therapie regimes sowie der topischen Therapieoptionen der Rescue-Therapie 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 Therapie regimes bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS vergleichbar.

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das dargestellte Patientenkollektiv in der Studie PRESCHOOL ist hinsichtlich der Krankheitsgeschichte und Vorbehandlungen mit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet vergleichbar. Es gibt keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Dupilumab wird in dem für die Bewertung jeweils herangezogenen Behandlungsarm gemäß den Fachinformationen verabreicht.

Die Studie PRESCHOOL wurde in Zentren in den USA und der Europäischen Union durchgeführt. In Deutschland wurden 7 Patienten im zulassungskonformen Behandlungsschema untersucht (4 in der Dupilumab-Gruppe und 3 Patienten in der Kontrollgruppe). Doch auch die Studienergebnisse der weiteren Studienzentren sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Insgesamt war die Mehrzahl der Patienten kaukasisch (69,9 % in der Dupilumab-Gruppe und 67,1 % 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 [14]. Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von PRESCHOOL 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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PRESCHOOL	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.

PRESCHOOL

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren Gewicht, Krankheitsschwere und Region zu Baseline. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde 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 Studiauswertung 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. Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe gewichtsabhängig einmal alle vier Wochen eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht. Die Verblindung 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 PRESCHOOL 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 ein *Interactive Voice Response System* IVRS bzw. IWRS sichergestellt. Mit Ausnahme der Mitglieder 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: EASI	Morbidität: Juckreiz	Morbidität: SCORAD	Morbidität: POEM	Morbidität: Schlafstörun- gen
PRESCHOOL	ja	ja	ja	ja	Ja	ja
CHRONOS	ja	ja	ja	ja	Ja	ja

Studie	Morbidität: Schlafqualität	Morbidität: EQ-5D VAS	Morbidität: Hautschmerzen	Gesundheits- bezogene Lebens-qualität: (C)DLQI / IDQOL	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse
PRESCHOOL	Ja	nein	ja	ja	Ja
CHRONOS	nein	ja	nein	ja	Ja

(C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IDQOL: Infants' Dermatitis Quality of Life Index; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4-22: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PRESCHOOL	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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PRESCHOOL	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: <i>Intention To Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien PRESCHOOL 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 PRESCHOOL 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 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	0 (0,0)	78	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 (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

PRESCHOOL

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 Monaten bis 5 Jahren untersucht.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 4-25: Operationalisierung des EASI

Studie	Operationalisierung
PRESCHOOL	<p>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, Exkoration und Lichenifikation in vier Körperbereichen (Kopf und Hals, Rumpf, obere Extremitäten, untere Extremitäten) bestimmt und miteinander verrechnet werden. Die maximale Punktzahl beträgt 72; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die den EASI 75 (75 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten, die den EASI 90 (90 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen
CHRONOS	<p>Analog zur Studie PRESCHOOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die den EASI 75 (75 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 bzw. Woche 52 erreichen • Anteil der Patienten, die den EASI 90 (90 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 bzw. Woche 52 erreichen
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
PRESCHOOL	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; ITT: <i>Intention To Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien PRESCHOOL 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 vier Wochen (PRESCHOOL) 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 4-27: Anteil der Patienten, die den EASI 75 erreichen (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	53 (63,9)	79	13 (16,5)	10,00 [4,54; 22,05], < 0,0001 3,44 [2,03; 5,85], < 0,0001 47,40 [34,22; 60,58], < 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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Region und Gewicht zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 63,9 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den EASI 75, in der Kontrollgruppe 16,5 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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 4-2). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

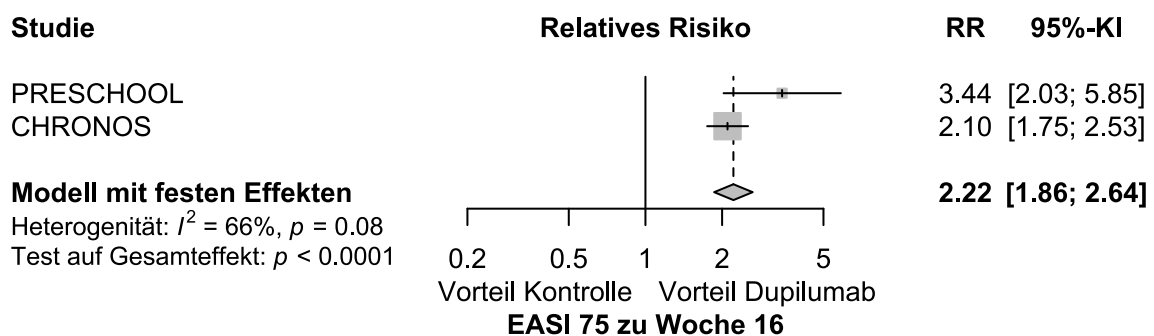


Abbildung 4-2: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den EASI 75 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis 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 [9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 4-28: Anteil der Patienten, die den EASI 90 erreichen (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	23 (27,7)	79	2 (2,5)	25,02 [4,36; 143,52], 0,0004 7,45 [1,80; 30,77], 0,0058 25,18 [14,95; 35,41], <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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt. Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt. Die Auswertung der Studie CHRONOS basiert auf Patienten, für die mindestens ein Post-Baseline-Wert bis einschließlich Woche 52 vorliegt. Die Studie PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 27,7 % der mit Dupilumab behandelten Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren den EASI 90, in der Kontrollgruppe 2,5 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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 4-3). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

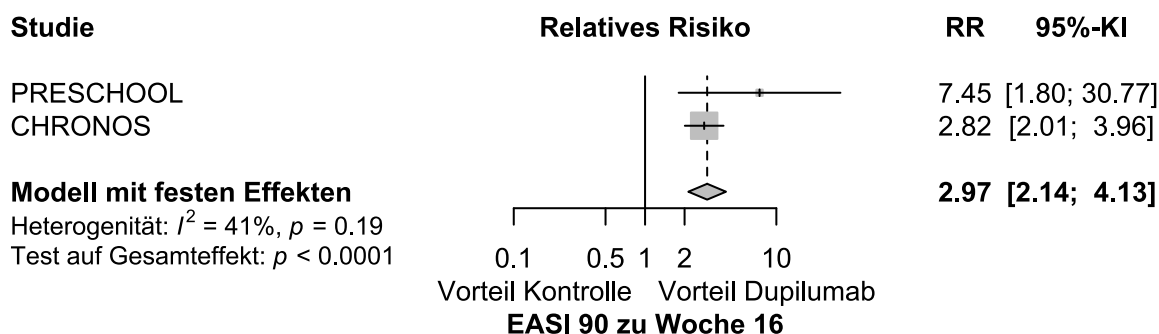


Abbildung 4-3: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den EASI 75 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis 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 [9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 Scratch/Itch NRS bzw. 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 4-29: Operationalisierung des Juckreizes – *Worst Scratch/Itch* NRS bzw. *Peak Pruritus* NRS

Studie	Operationalisierung
PREESCHOOL	<p>Die <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS ist eine 11-Punkte-NRS von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmstmöglicher Juckreiz). Die Eltern oder betreuenden Personen der an der Studie teilnehmenden Kinder dokumentieren die maximale Stärke des Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden. Die Bewertung des Juckreizes wird einmal täglich, möglichst zur gleichen Zeit berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) der Juckreizsymptomatik auf der <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS ≥ 4 Punkte zu Woche 16 (tägliche Beurteilung der Juckreizsymptomatik und Bildung des Mittelwertes aller berichteten täglichen Werte innerhalb einer Woche) • Prozentuale Veränderung der <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS nach Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert sowie Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf • Veränderung der <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS nach Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert sowie Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
CHRONOS	<p>Die <i>Peak Pruritus</i> 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 <i>Peak Pruritus</i> NRS an einem Tag mehrfach von den Patienten bewertet wurde, wird der Durchschnitt über alle an einem Tag berichteten Werte gebildet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) der Juckreizsymptomatik auf der <i>Peak Pruritus</i> 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) und Woche 52 (wöchentliche Beurteilung durch den Patienten) • Prozentuale Veränderung der <i>Peak Pruritus</i> NRS nach Woche 16 und 52 im Vergleich zum Baseline-Wert sowie Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf • Veränderung der <i>Peak Pruritus</i> NRS nach Woche 16 und 52 im Vergleich zum Baseline-Wert sowie Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Juckreiz – *Worst Scratch/Itch* NRS bzw. *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
PRESCHOOL	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: <i>Intention To Treat</i> ; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien PRESCHOOL 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 vier Wochen (PRESCHOOL) 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 (PRESCHOOL: 88,0 % in der Dupilumab-Gruppe und 81,0 % 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 umfangreichen 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.

4.3.1.3.1.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreizsymptomatik (Verringerung der Worst Scratch/Itch NRS bzw. Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreizsymptomatik auf der Worst Scratch/Itch NRS [PRESCHOOL]) bzw. Peak Pruritus NRS [CHRONOS] ≥ 4 Punkte (Full Analysis Set)

Studie Auswertungszeitpunkt	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm Rescue		Behandlungsunterschied OR ^b [95 %-KI], p-Wert RR ^b [95 %-KI], p-Wert RD ^c (%) [95 %-KI], p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	44 (53,0)	79	11 (14,1)	6,97 [3,18; 15,26], < 0,0001 3,82 [2,13; 6,85], < 0,0001 38,91 [25,68; 52,14], < 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 PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 53,0 % der mit Dupilumab behandelten Kinder eine Verbesserung des Juckreizes, in der Kontrollgruppe 14,1 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 63,7 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten eine 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 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 Scratch/Itch* NRS 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 Scratch/Itch* NRS bzw. *Peak Pruritus* NRS ≥ 4 Punkte) zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-4). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

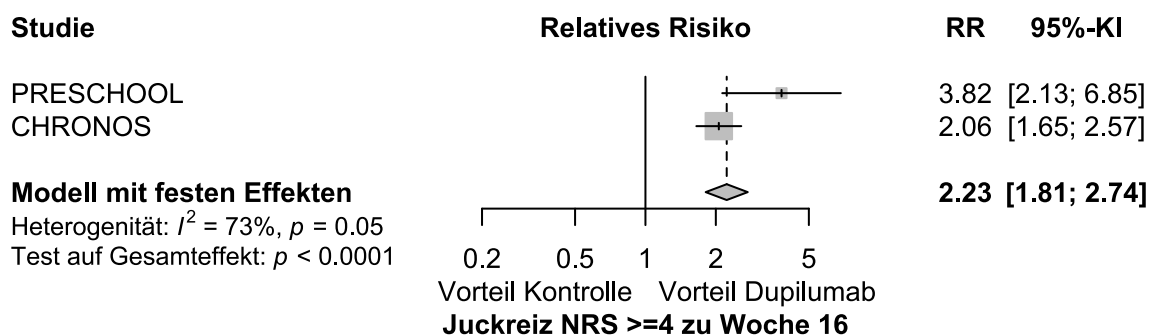


Abbildung 4-4: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des Juckreiz-Scores von ≥ 4 Punkten zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die gleichartige Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

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

4.3.1.3.1.3.2 Prozentuale Veränderung des Juckreizes (*Worst Scratch/Itch* NRS bzw. *Peak Pruritus* NRS)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-32: Prozentuale Veränderung des Juckreizes (*Worst Scratch/Itch* NRS [PRESCHOOL] bzw. *Peak Pruritus* NRS [CHRONOS], Full Analysis Set)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Prozentuale Veränderung Adjustierter MW (SE)	Baseline		Woche		Prozentuale Veränderung Adjustierter MW (SE)	Adjustierte MWD [%] [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
PRESCHOOL												
16 Wochen	83	7,51 (1,322)	73/ 10	3,50 (2,115)	-53,72 (4,355)	79	7,63 (1,489)	64/ 15	5,97 (2,061)	-18,65 (4,805)	-35,07 [-46,754; -23,393], < 0,0001	-0,98 [-1,300; -0,651]
CHRONOS												
16 Wochen	106	7,41 (1,658)	99/ 7	3,045 (2,0718)	-57,8 (3,86)	315	7,34 (1,841)	293/ 22	4,718 (2,2922)	-33,1 (1,99)	-24,70 [-32,94; -16,46], < 0,0001	-0,734 [-0,979; -0,489]
52 Wochen			79/ 27	2,781 (1,9829)	-58,6 (4,68)			208/ 107	4,641 (2,4132)	-31,6 (2,54)	-27,00 [-36,79; -17,19], < 0,0001	-0,684 [-0,932; -0,435]

a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte

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

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 PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine prozentuale Veränderung des Juckreizes von -53,7 %, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -18,7 %. 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.

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 (*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***PRESCHOOL***

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine prozentuale Veränderung des Juckreizes von -54,3, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -18,1 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 4-5 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.

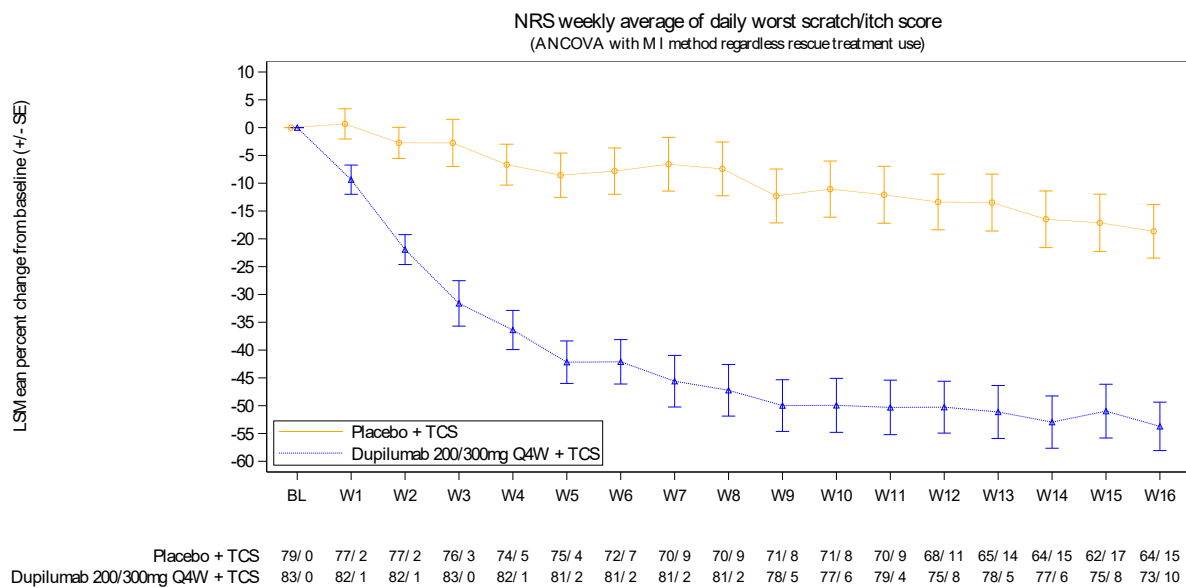


Abbildung 4-5: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS) der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 4-6 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.

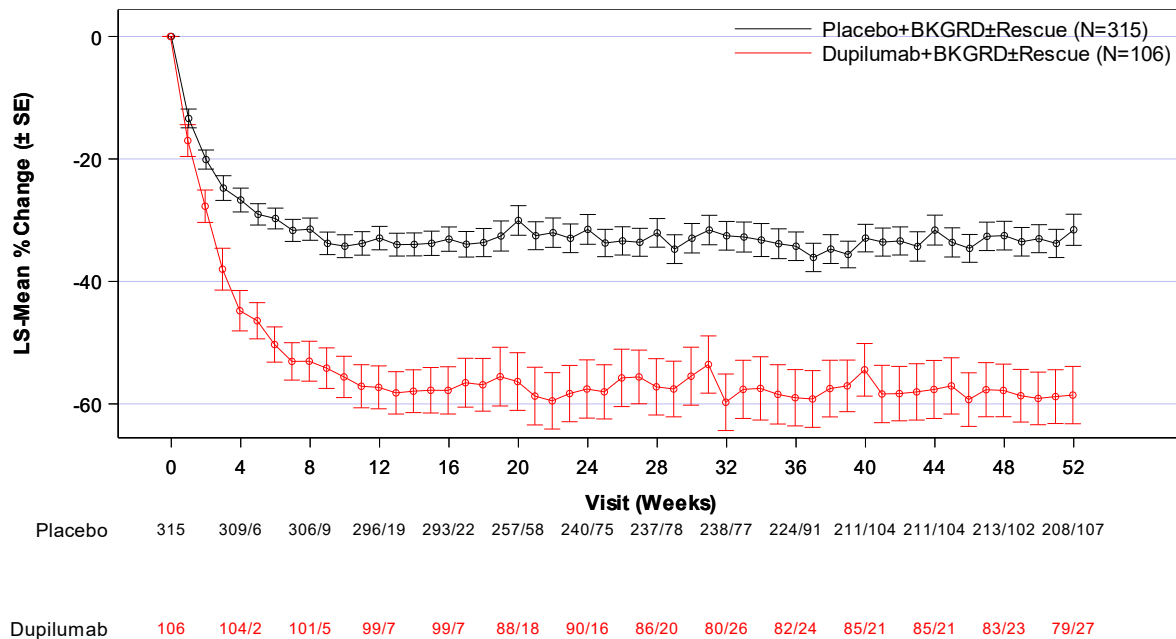


Abbildung 4-6: Studienverlauf des Endpunkts prozentuale Veränderung des Juckreizes (*Peak Pruritus NRS*) der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, *All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die *Worst Scratch/Itch NRS* 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 Scratch/Itch NRS* bzw. *Peak Pruritus NRS* ≥ 4 Punkte) zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-7). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

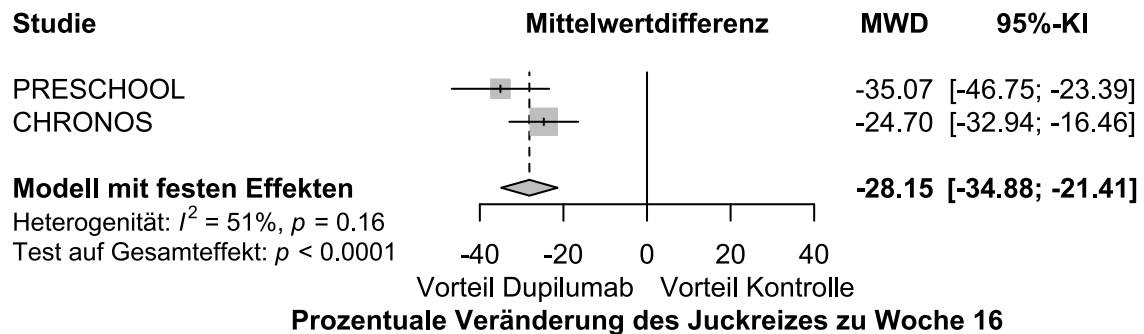


Abbildung 4-7: Forest-Plot für die prozentuale Verbesserung des Juckreiz-Scores zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

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

4.3.1.3.1.3.3 Veränderung des Juckreizes (*Worst Scratch/Itch* NRS bzw. *Peak Pruritus* NRS)

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-33: Veränderung des Juckreizes (*Worst Scratch/Itch* NRS [PRESCHOOL] bzw. *Peak Pruritus* NRS [CHRONOS], Full Analysis Set)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE) ^a	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE) ^a	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
PRESCHOOL												
16 Wochen	83	7,51 (1,322)	73/ 10	3,50 (2,115)	-4,14 (0,260)	79	7,63 (1,489)	64/ 15	5,97 (2,061)	-1,72 (0,278)	-2,42 [-3,100; -1,731] < 0,0001	-1,13 [-1,451; -0,810]
CHRONOS												
16 Wochen	106	7,41 (1,658)	99/ 7	3,05 (2,0718)	-4,25 (0,208)	315	7,34 (1,841)	293/ 22	4,72 (2,292)	-2,55 (0,122)	-1,70 [-2,167; -1,233] < 0,0001	-0,821 [-1,047; -0,595]
52 Wochen			79/ 27	2,78 (1,983)	-4,44 (0,233)			208/ 107	4,64 (2,413)	-2,57 (0,144)	-1,88 [-2,400; -1,351] < 0,0001	-0,828 [-1,060; -0,596]
<p>a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte</p> <p>b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des Juckreizes (*Worst Scratch/Itch* NRS) von -4,14, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -1,72. 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.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung des Juckreizes (*Peak Pruritus* NRS) 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 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***PRESCHOOL***

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des Juckreizes von -4,10, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -1,59 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 4-8 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.

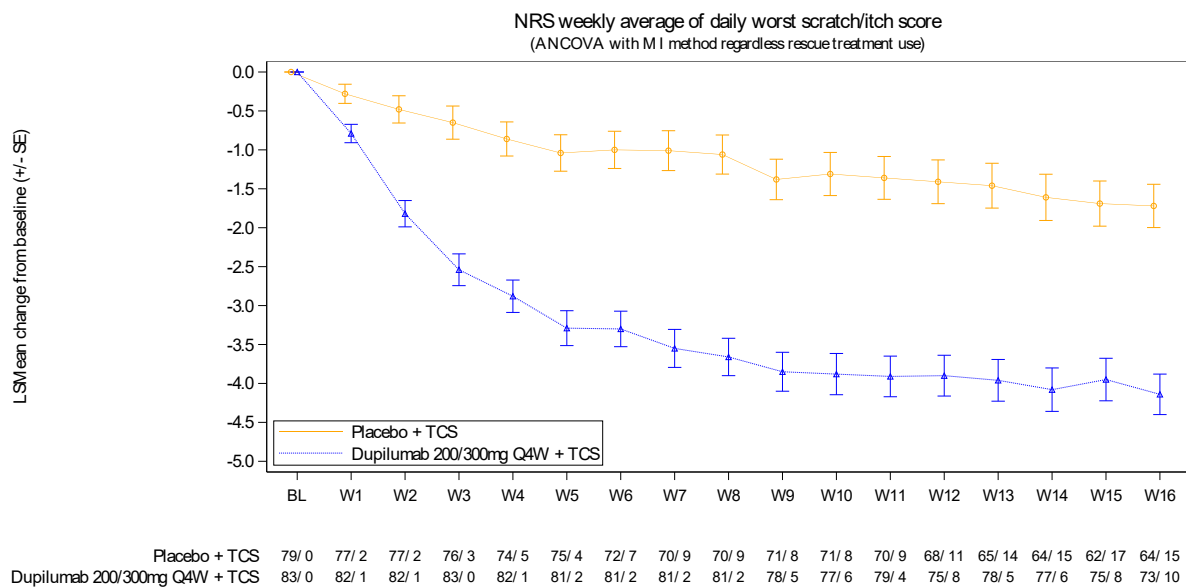


Abbildung 4-8: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (*Worst Scratch/Itch* NRS) der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 4-9 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.

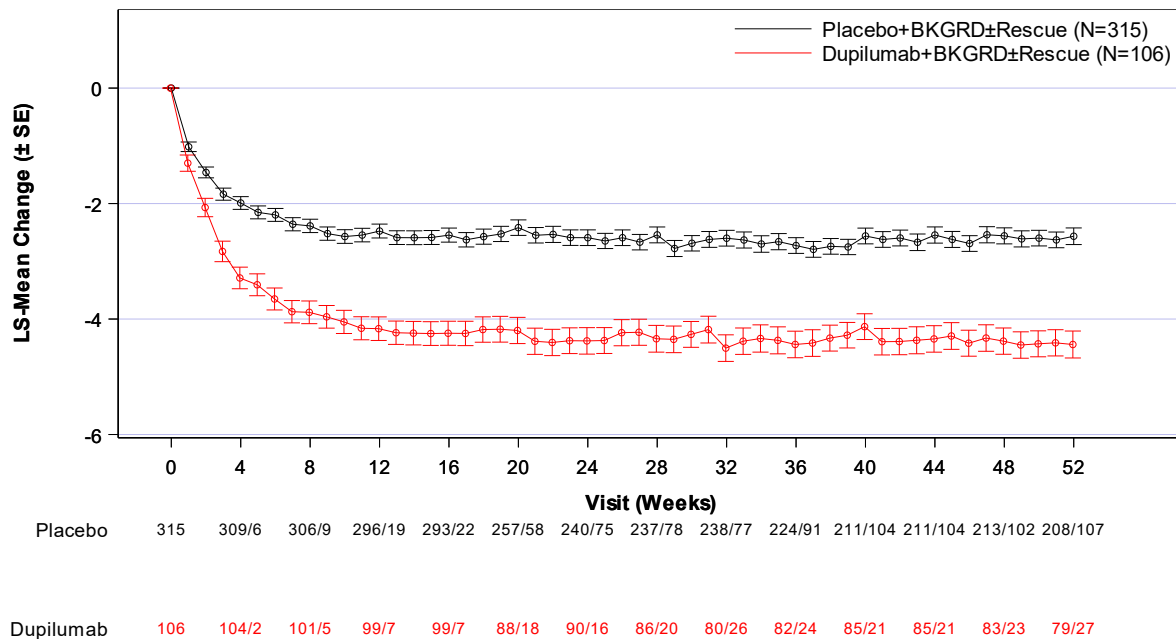


Abbildung 4-9: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des Juckreizes (*Peak Pruritus NRS*) der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, *All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die *Worst Scratch/Itch NRS* 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 Scratch/Itch NRS* bzw. *Peak Pruritus NRS*) zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-10). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

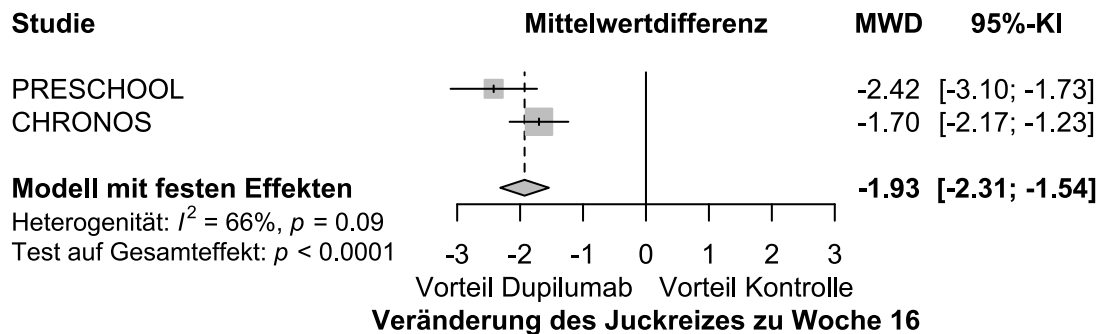


Abbildung 4-10: Forest-Plot für die Verbesserung des Juckreiz-Scores zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 4-34: Operationalisierung des SCORAD

Studie	Operationalisierung
PRESCHOOL	<p>Der SCORAD setzt sich zusammen aus dem flächenhaften Ausmaß und der Intensität der Hautveränderungen (Beurteilung des Schweregrads (keine [0], leicht [1], mäßig [2] und stark [3]) zu sechs spezifischen Symptomen (Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation, Trockenheit nicht befallener Haut)) sowie den patientenberichteten Parametern Schlaflosigkeit und Juckreiz, welche mittels einer VAS (Skala von 0 [kein(e) Schlaflosigkeit/Juckreiz] bis 10 [schlimmste(r) vorstellbare(r) Schlaflosigkeit/Juckreiz], Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte) vom Patienten beurteilt werden. Ein hoher SCORAD-Wert entspricht einem hohen Schweregrad. Die maximale Punktzahl beträgt 103.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16
CHRONOS	<p>Analog zur Studie PRESCHOOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (75 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 bzw. 52 • Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (90 % Verbesserung [Abnahme] gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 bzw. 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 4-35: 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
PRESCHOOL	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 PRESCHOOL 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 vier Wochen (PRESCHOOL) 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 4-36: Anteil der Patienten mit einem SCORAD 75 (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	22 (26,5)	79	1 (1,3)	45,50 [5,09; 406,83], 0,0007 21,02 [2,91; 151,99], 0,0028 25,24 [15,43; 35,05], < 0,0001
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 PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 26,5 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den SCORAD 75, in der Kontrollgruppe 1,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-11). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) verglichen mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) weisen hierbei einen stärkeren, aber dennoch gleichgerichteten Effekt auf.

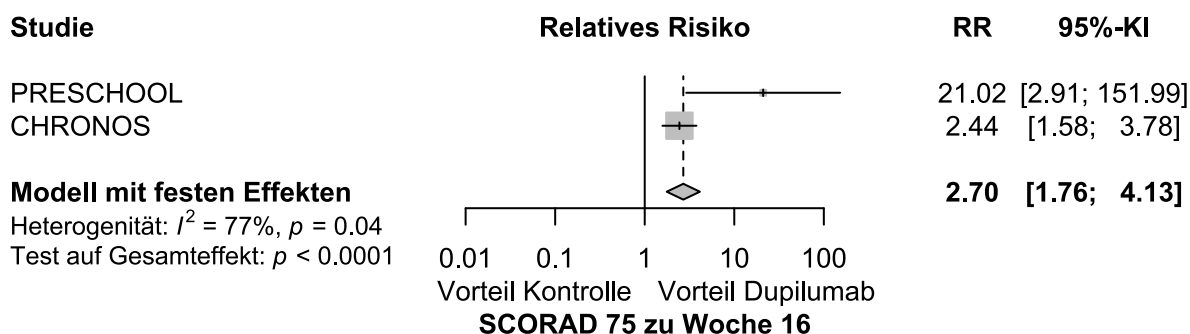


Abbildung 4-11: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den SCORAD 75 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 [9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 4-37: Anteil der Patienten mit einem SCORAD 90 (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	3 (3,6)	79	0 (0)	7,22 [0,74; 70,42], 0,0891 ^d 6,67 [0,35; 127,0], 0,2071 ^e 3,61 [-0,40; 7,63], 0,0931
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 PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region 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: Nicht adjustiertes RR berechnet mit Nullzellenkorrektur; der Wert 0,5 wurde zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert. KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 3,6 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den SCORAD 90, in der Kontrollgruppe 0 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht eine numerische Überlegenheit zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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 4-12). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

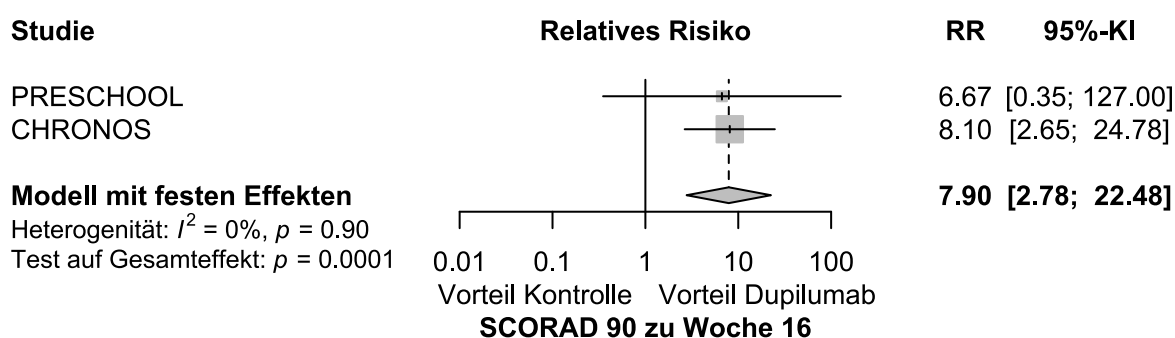


Abbildung 4-12: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die den SCORAD 90 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 4-38: Operationalisierung des POEM

Studie	Operationalisierung
PRESCHOOL	<p>Der POEM ist ein von Patienten, Eltern oder betreuenden Personen berichteter, validierter Fragebogen, der die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorhergehenden Woche (0: kein Tag, 1-2 Tage, 3-4 Tage, 5-6 Tage, jeder Tag) erfasst und verrechnet. Die maximale Punktzahl beträgt 28; eine höhere Punktzahl entspricht einem höheren Schweregrad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des POEM ≥ 6 Punkte zu Woche 16 • Veränderung des POEM nach Woche 16 im Vergleich zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
CHRONOS	<p>Analog zur Studie PRESCHOOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des POEM ≥ 6 Punkte zu Woche 16 bzw. 52 • Veränderung des POEM nach Woche 16 bzw. 52 im Vergleich zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>	

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 4-39: 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
PRESCHOOL	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: <i>Intention To Treat</i> ; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien PRESCHOOL 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 vier Wochen (PRESCHOOL) 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 (PRESCHOOL: 100,0 % in der Dupilumab-Gruppe und 96,2 % 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 Verbesserung des POEM ≥ 6 Punkte**Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen**Tabelle 4-40: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM ≥ 6 Punkte (PRESCHOOL; CHRONOS; *Full Analysis Set*)

Studie	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	62 (74,7)	79	33 (41,8)	4,24 [2,14; 8,40], < 0,0001 1,84 [1,39; 2,43], < 0,0001 32,93 [18,58; 47,27], < 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 PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 74,7 % der mit Dupilumab behandelten Kinder eine Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte, in der Kontrollgruppe 41,8 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 85,7 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten eine 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 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 Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte) zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-13). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

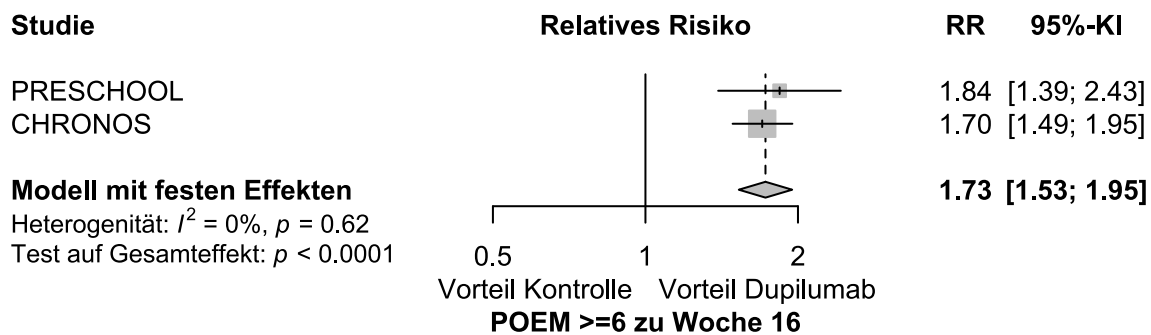


Abbildung 4-13: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

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

4.3.1.3.1.5.2 Veränderung des POEM

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-41: Veränderung des POEM (PRESCHOOL; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
PRESCHOOL												
16 Wochen	83	23,10 (4,490)	83/ 0	10,30 (8,054)	-13,32 (0,854)	79	23,29 (4,039)	76/3	17,83 (6,659)	-5,95 (0,889)	-7,37 [-9,592; -5,156] < 0,0001	-1,03 [-1,341; -0,721]
CHRONOS												
16 Wochen	106	20,30 (5,68)	99/ 7	7,16 (6,105)	-12,9 (0,61)	314	20,0 (5,98)	291/ 24	13,79 (7,275)	-6,2 (0,36)	-6,70 [-8,09; -5,34], < 0,0001	-1,095 [-1,319; -0,872]
52 Wochen			99/ 7	6,17 (5,372)	-13,8 (0,66)			263/ 52	13,15 (7,534)	-6,7 (0,40)	-7,00 [-8,51; -5,57], < 0,0001	-1,077 [-1,302; -0,852]
<p>a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte</p> <p>b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des POEM von -13,32 in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -5,95. 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.

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***PRESCHOOL***

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des POEM von -13,31, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -5,89 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 4-14 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.

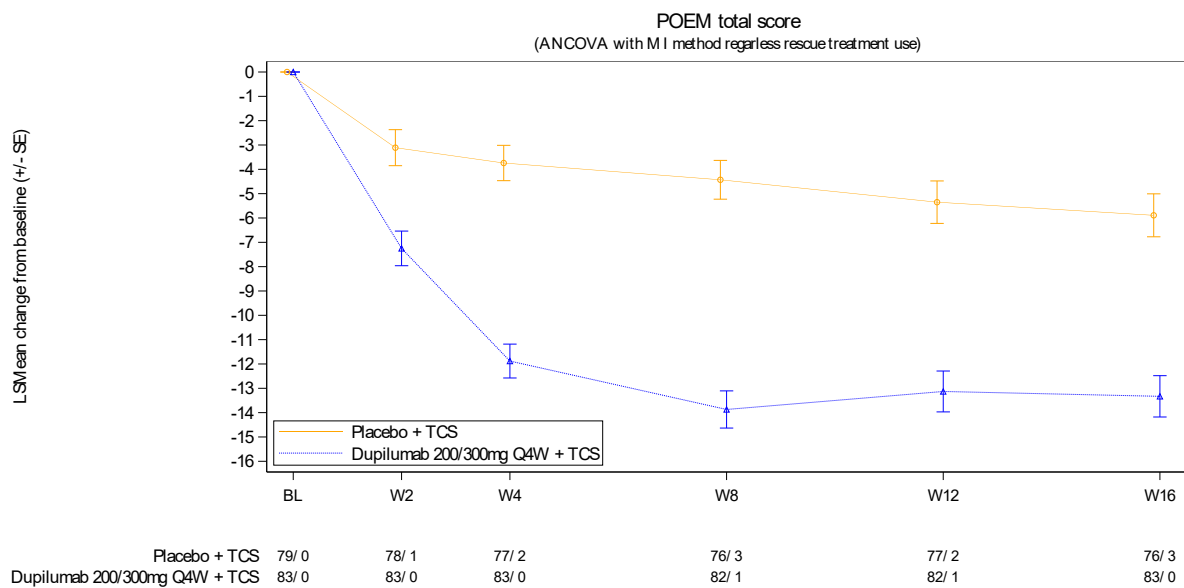


Abbildung 4-14: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 4-15 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.

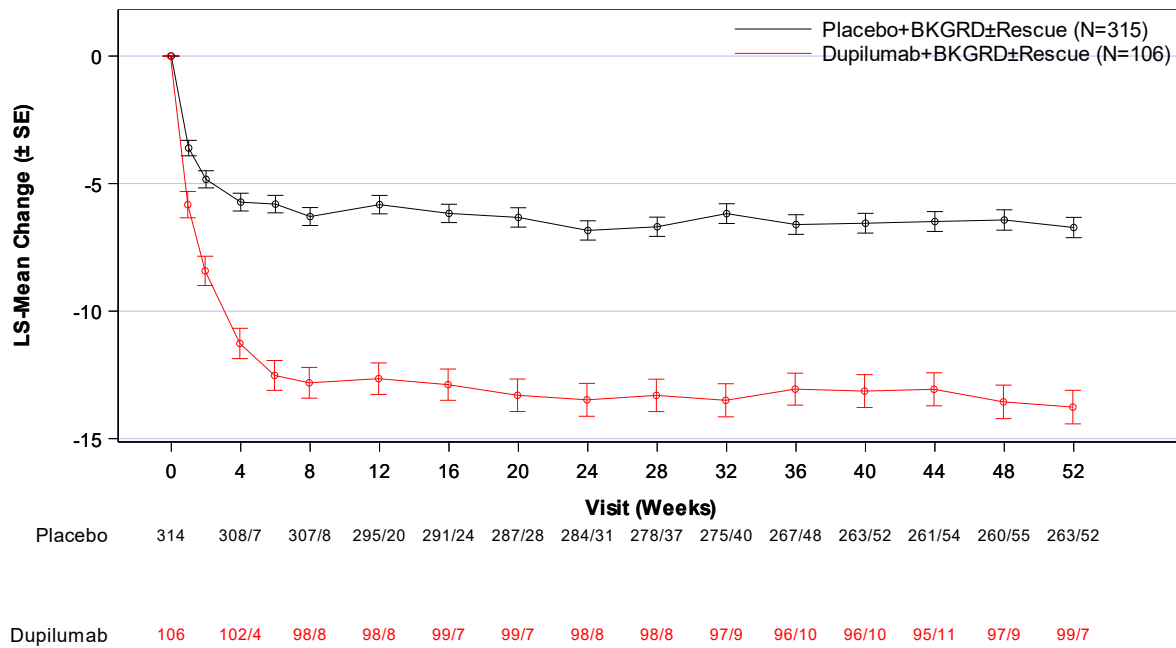


Abbildung 4-15: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des POEM der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, *All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 4-16). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

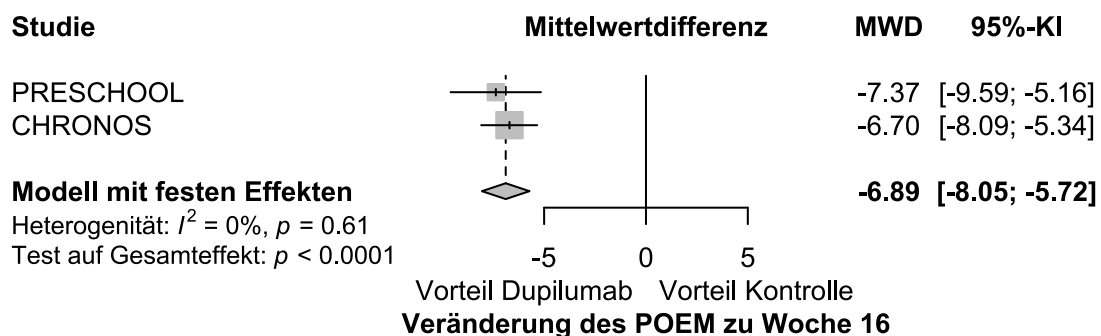


Abbildung 4-16: Forest-Plot für die Veränderung des POEM zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran’s Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 und Schlafqualität

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Schlafstörungen

Studie	Operationalisierung
PRESCHOOL	<p>VAS Schlafstörungen des SCORAD (Skala von 0 [keine Schlaflosigkeit] bis 10 [schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit], Durchschnitt für die letzten drei Nächte)</p> <p><i>Sleep Quality</i> NRS (Skala von 0 [schlechtester möglicher Schlaf] bis 10 [bestmöglicher Schlaf])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16 • Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Zunahme) des <i>Sleep Quality</i> NRS $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16 • Veränderung des <i>Sleep Quality</i> NRS zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
CHRONOS	<p>Schlafstörungen analog zur Studie PRESCHOOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Abnahme (Verbesserung) des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16 und Woche 52 • Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 und Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schlafstörungen und Schlafqualität 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
PRESCHOOL	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: <i>Intention To Treat</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien PRESCHOOL und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppeneinteilung 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 vier Wochen (PRESCHOOL) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse der Schlafstörungen und der Schlafqualität erfolgte anhand des FAS (*Full Analysis Set*). Die Rücklaufquoten der *Sleep Quality* NRS zu Woche 16 in PRESCHOOL sind hoch (PRESCHOOL: 84,3 % in der Dupilumab-Gruppe und 78,5 % 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 die Endpunkte VAS Schlafstörungen des SCORAD und *Sleep Quality* NRS als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.6.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-44: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte (PRESCHOOL; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
Auswertungszeitpunkt					OR^b [95 %-KI], p-Wert RR^b [95 %-KI], p-Wert RD^c (%) [95 %-KI], p-Wert
PRESCHOOL					
16 Wochen	80	61 (76,3)	76	44 (57,9)	2,32 [1,14; 4,74], 0,0209 1,33 [1,00; 1,76], 0,0488 18,36 [3,86; 32,85], 0,0209
CHRONOS					
16 Wochen	92	78 (84,8)	248	158 (63,7)	2,98 [1,61; 5,51], 0,0006 1,33 [1,17; 1,52], < 0,0001 20,39 [10,57; 30,03], 0,0004
52 Wochen	92	79 (85,9)	248	163 (65,7)	3,20 [1,67; 6,13], 0,0005 1,27 [1,12; 1,45], 0,0002 20,14 [10,89; 29,39], 0,0004

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 PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD 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; SCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; VAS: Visuelle Analogskala

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 76,3 % der mit Dupilumab behandelten Kinder eine klinisch relevante Verbesserung der VAS Schlafstörungen des SCORAD um $\geq 1,5$ Punkte, in der Kontrollgruppe 57,9 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

CHRONOS

Zu Woche 16 erreichen 83,7 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten eine Verbesserung der VAS Schlafstörungen des SCORAD um $\geq 1,5$ Punkte, in der Kontrollgruppe 63,3 %. 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 85,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm und 65,7 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung der VAS Schlafstörungen des SCORAD um $\geq 1,5$ 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 Schlafstörungen (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung VAS Schlafstörungen des SCORAD um $\geq 1,5$ Punkte) zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-13). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

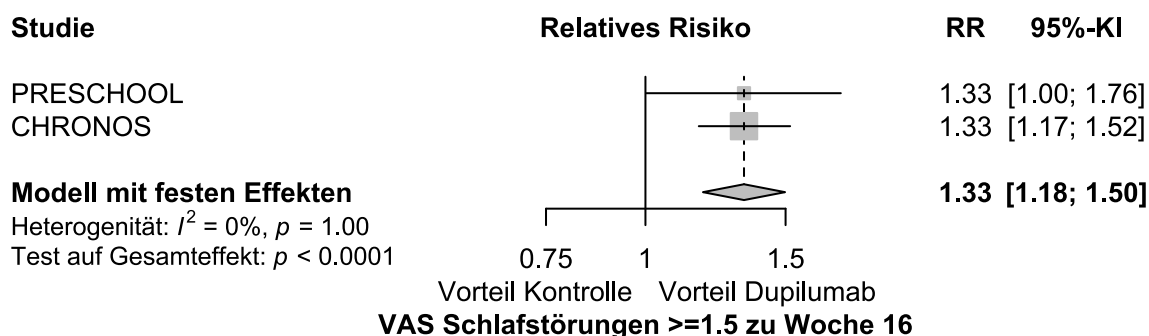


Abbildung 4-17: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der VAS Schlafstörungen des SCORAD um $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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.

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

4.3.1.3.1.6.2 Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-45: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD (PRESCHOOL; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
PRESCHOOL												
16 Wochen	83	7,14 (2,319)	83/ 7	2,51 (2,938)	-4,77 (0,344)	79	7,02 (2,113)	75/ 4	4,81 (2,905)	-2,49 (0,361)	-2,29 [-3,185; -1,386], < 0,0001	-0,79 [-1,102; -0,480]
CHRONOS												
16 Wochen	105	5,60 (3,15)	99/ 7	1,23 (1,923)	-3,80 (0,21)	313	4,90 (3,26)	290/ 25	2,39 (2,739)	-2,5 (0,12)	-1,30 [-1,78; -0,84], < 0,0001	-0,629 [-0,856; -0,403]
52 Wochen			99/ 7	1,00 (1,699)	-4,00 (0,19)			263/ 52	1,99 (2,390)	-2,9 (0,12)	-1,10 [-1,56; -0,69], < 0,0001	-0,591 [-0,820; -0,362]

a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte

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

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 PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von -4,77, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,49. 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.

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***PRESCHOOL***

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von -4,59, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,26 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 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.

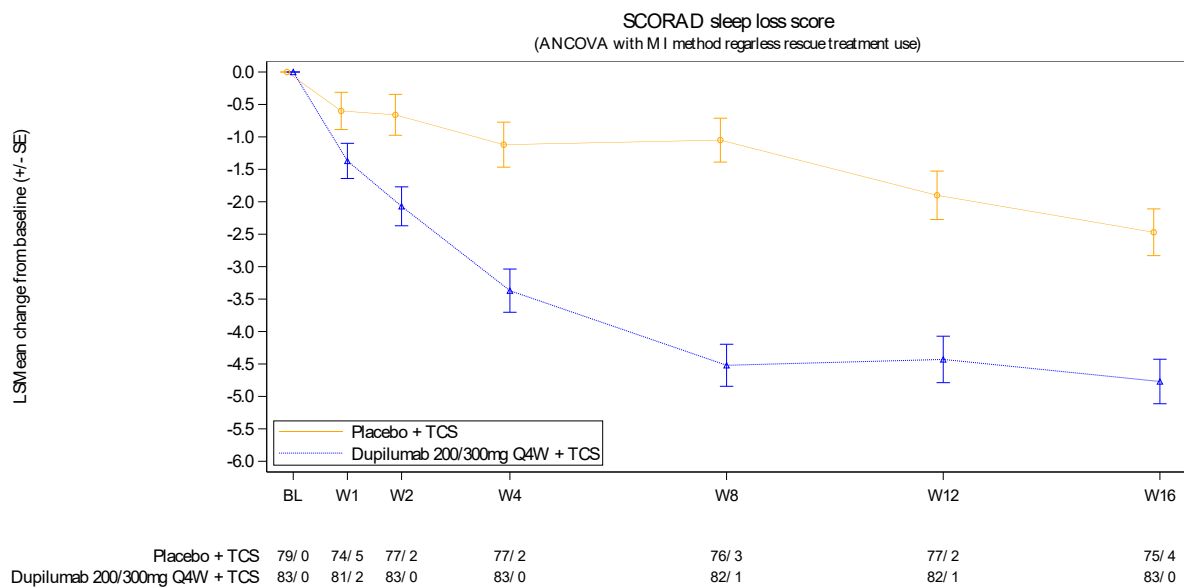


Abbildung 4-18: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

CHRONOS

Über den Studienverlauf von 52 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten im Mittel eine Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD von -4,59, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -2,26 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 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.

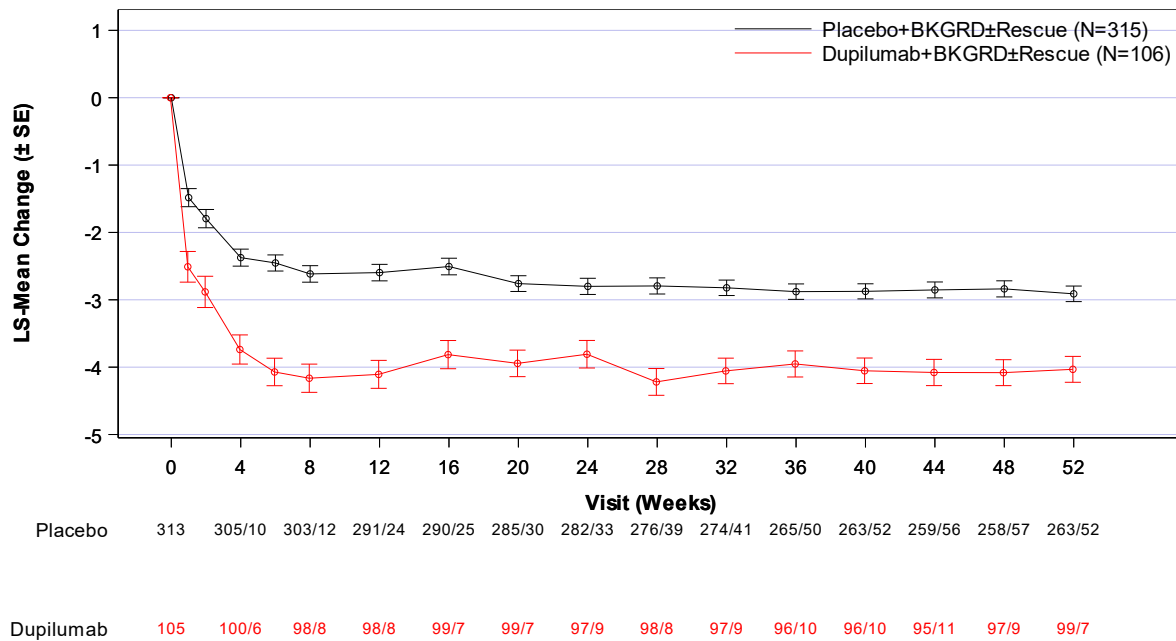


Abbildung 4-19: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, *All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-20). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

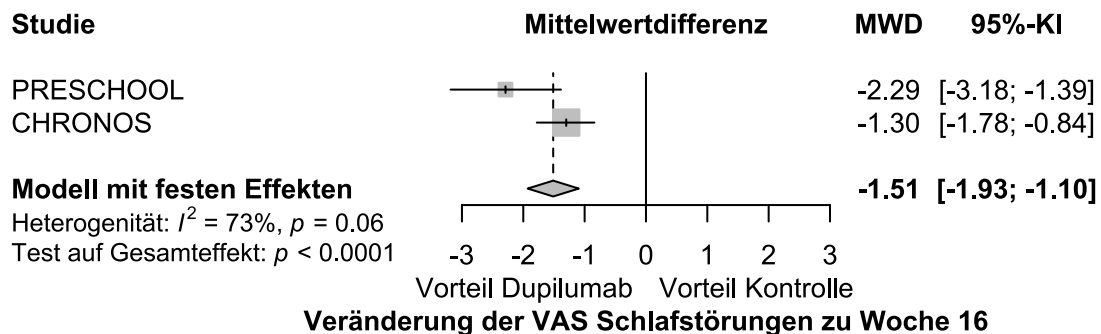


Abbildung 4-20: Forest-Plot für die Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's

Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die gleichartige Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 [9]. Die Wirksamkeitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können daher auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden.

4.3.1.3.1.6.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Sleep Quality* NRS um $\geq 1,5$ Punkte

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern

Tabelle 4-46: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Sleep Quality* NRS um $\geq 1,5$ Punkte (PRESCHOOL; *Full Analysis Set*)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm Rescue		Behandlungsunterschied OR ^b [95 %-KI], p-Wert RR ^b [95 %-KI], p-Wert RD ^c (%) [95 %-KI], p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
PRESCHOOL					
16 Wochen	78	1 (1,3)	74	3 (4,1)	0,27 [0,03; 2,82], 0,2712 0,30 [0,03; 2,78], 0,2853 -2,77 [-7,91; 2,37], 0,2545

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 Studie PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Kinder eine Verbesserung der *Sleep Quality* NRS um $\geq 1,5$ Punkte, in der Kontrollgruppe 4,1 %. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

4.3.1.3.1.6.4 Veränderung der Sleep Quality NRS

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern

Tabelle 4-47: Veränderung der Sleep Quality NRS (PRESCHOOL; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
PRESCHOOL												
16 Wochen	81/ 2	5,06 (1,888)	70/ 13	7,09 (1,532)	2,17 (0,221)	79	4,67 (2,060)	62/ 17	6,14 (1,634)	1,30 (0,223)	0,87 [0,311; 1,433], 0,0023	0,52 [0,185; 0,850]
<p>a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte</p> <p>b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler;</p>												

PRECHOOL

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung der *Sleep Quality* NRS von 2,17, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von 1,30. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf**PRECHOOL**

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung des *Sleep Quality* NRS von 2,24, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von 1,19 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). Zu Woche 16 besteht ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-21 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des *Sleep Quality* NRS der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf immer weiter abzeichnet.

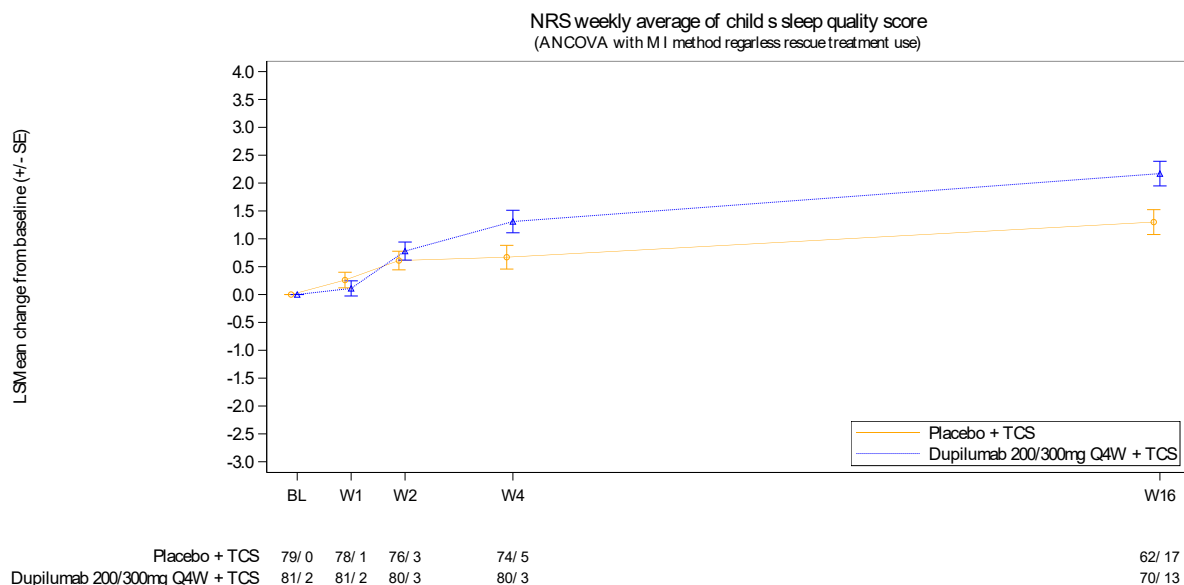


Abbildung 4-21: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des *Sleep Quality* NRS der Studie PRECHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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 4-48: 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 denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 im Vergleich zum Baseline-Wert, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i> ; 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 4-49: 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: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i> ; 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 Gruppeneinteilung 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.

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

4.3.1.3.1.7.1 Veränderung der EQ-5D VAS

Wirksamkeit von Dupilumab bei Erwachsenen

Tabelle 4-50: Veränderung der EQ-5D VAS (CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
CHRONOS												
52 Wochen	105	57,80 (22,52)	98/ 8	78,83 (15,867)	21,4 (1,65)	314	56,50 (23,67)	263/ 52	72,28 (18,188)	15,20 (0,97)	6,20 [2,46; 9,85], 0,0011	0,379 [0,151; 0,606]
<p>a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte</p> <p>b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.</p> <p>Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala</p>												

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 Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). Zu Woche 52 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-22 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.

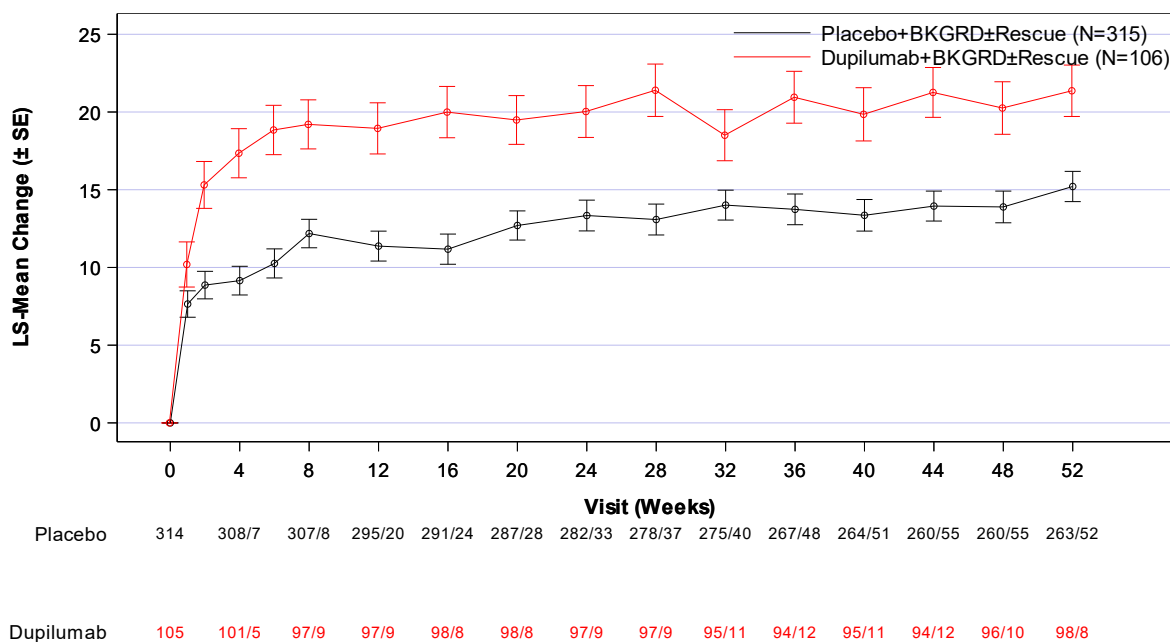


Abbildung 4-22: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, *All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird im EPAR bestätigt [9]. Die EQ-5D VAS wurde in der Studie PRESCHOOL nicht erhoben, grundsätzlich sind aber alle Voraussetzungen für einen Evidenztransfer der Ergebnisse aus CHRONOS auf die Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren erfüllt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1.2). 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe 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: Hautschmerzen - Skin Pain NRS

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Skin Pain NRS

Studie	Operationalisierung
PRENSCHOOL	<p>Die Skin Pain NRS ist eine 11-Punkte-NRS von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmstmöglicher Schmerz). Die Eltern oder betreuenden Personen der an der Studie teilnehmenden Kinder dokumentieren die maximale Stärke der Hautschmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden. Die Bewertung des Juckreizes wird einmal täglich, möglichst zur gleichen Zeit berichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) der Skin Pain NRS $\geq 1,5$ Punkte zu Woche 16 (tägliche Beurteilung der Juckreizsymptomatik und Bildung des Mittelwertes aller berichteten täglichen Werte innerhalb einer Woche) • Veränderung der Skin Pain NRS zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skin Pain 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
PRESCHOOL	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: <i>Intention To Treat</i> ; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PRESCHOOL ist als niedrig einzustufen.

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

Die Analyse der *Skin Pain* NRS erfolgte anhand des FAS (Full Analysis Set). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 sind hoch (86,7 % in der Dupilumab-Gruppe und 81,0 % 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 *Skin Pain* NRS als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.8.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Skin Pain* NRS $\geq 1,5$ Punkte

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern

Tabelle 4-53: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Skin Pain* NRS $\geq 1,5$ Punkte (PRESCHOOL; Full Analysis Set)

Studie	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	79	67 (84,8)	78	33 (42,3)	8,37 [3,78; 18,56], < 0,0001 2,01 [1,48; 2,74], < 0,0001 42,50 [28,98; 56,02], < 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 Studie PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 84,8 % der mit Dupilumab behandelten Kinder eine Verbesserung der *Sleep Quality* NRS um $\geq 1,5$ Punkte, in der Kontrollgruppe 42,3 %. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

4.3.1.3.1.8.2 Veränderung der Skin Pain NRS

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern

Tabelle 4-54: Veränderung Skin Pain NRS (PRESCHOOL; Full Analysis Set)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	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)			
PRESCHOOL												
16 Wochen	81	6,82 (1,741)	72	2,76 (2,091)	-4,14 (0,277)	78	7,11 (1,872)	64	5,21 (2,346)	-1,82 (0,301)	-2,32 [-3,051; -1,584], < 0,0001	-1,04 [-1,370; -0,711]

a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte
 b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
 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 (Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.
 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

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung *Skin Pain* NRS von -2,96, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -0,93. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung der *Skin Pain* NRS von -4,23, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -1,64 (siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). Zu Woche 16 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dieser Unterschied ist auch in Abbildung 4-23 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung der *Skin Pain* NRS der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf ab Woche 4 abzeichnet und bis Woche 16 erhalten bleibt.

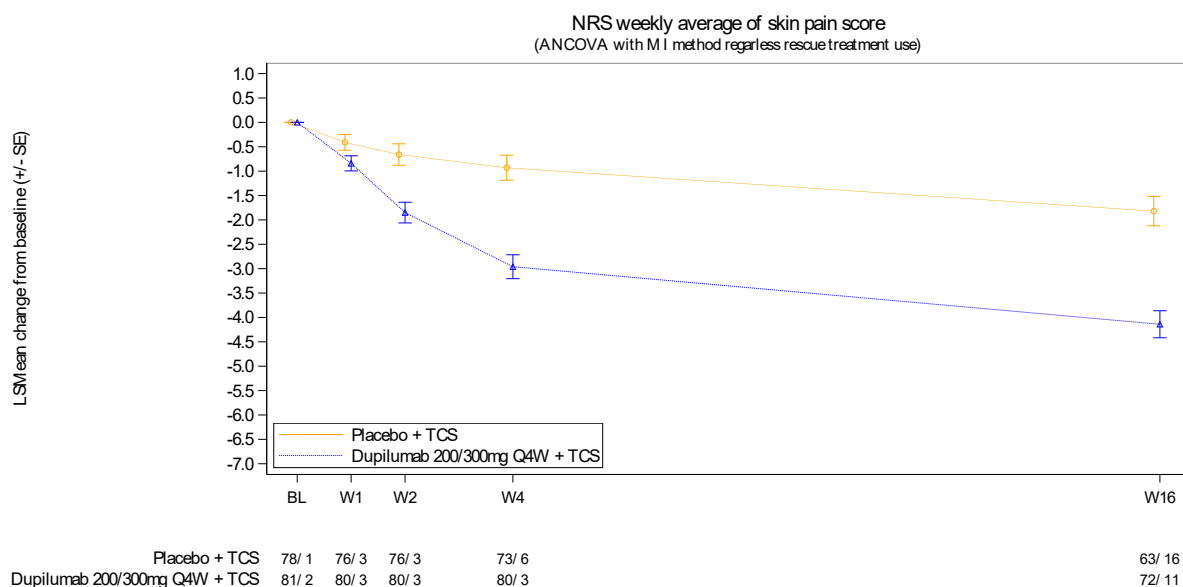


Abbildung 4-23: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung der *Skin Pain* NRS der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

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

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: (C)DLQI und IDQOL

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 und des IDQOL

Studie	Operationalisierung
PRESCHOOL	<p>Der CDLQI ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Die zehn Fragen werden folgenden sechs Subskalen zugeordnet: Symptome und Gefühle, 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 CDLQI-Score ist die Summe der Antwortkategorien der zehn Fragen; somit kann der CDLQI-Score Werte von 0 bis 30 erreichen, wobei ein geringer Wert eine bessere Lebensqualität bedeutet.</p> <p>Der IDQOL umfasst ebenfalls zehn Fragen, die folgende Subskalen umfassen: Symptome, Stimmung, Schlaf, Spielen, Familienaktivitäten, Essverhalten, Behandlungen, An- und Auskleiden und Baden. Auch hier gibt es zu jeder Frage vier Antwortkategorien von 0 bis 3, die aufsummiert werden, sodass der IDQOL Werte zwischen 0 und 30 erreichen kann. Dabei bedeutet ein geringerer Wert eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Der CDLQI wurde bei Kindern ab 4 Jahren erhoben, der IDQOL bei Kindern unter 4 Jahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem CDLQI oder IDQOL 0 oder 1 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des CDLQI oder IDQOL ≥ 6 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 • Veränderung des CDLQI oder IDQOL zu Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
CHRONOS	<p>Analog zur Studie PRESCHOOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 bzw. 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) ≥ 6 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 bzw. 52 • Veränderung des DLQI zu Woche 16 bzw. 52 im Vergleich zum Studienbeginn, Beurteilung der Wirksamkeit über den Studienverlauf
(C)DLQI: (<i>Children's</i>) <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; IDQOL: <i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>	

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 und IDQOL 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
PRESCHOOL	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
CHRONOS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

(C)DLQI: (Children's) Dermatology Life Quality Index; IDQOL: Infants' Dermatitis Quality of Life Index; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien PRESCHOOL 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 vier Wochen (PRESCHOOL) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Die Analyse von (C)DLQI und IDQOL erfolgte anhand des FAS (*Full Analysis Set*). Die Rücklaufquoten zu Woche 16 und zu Woche 52 sind hoch (PRESCHOOL, CDLQI: 100,0 % in der Dupilumab-Gruppe und 94,7 % in der Kontrollgruppe zu Woche 16; PRESCHOOL, IDQOL: 88,9 % in der Dupilumab-Gruppe und 82,9 % 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 und IDQOL als niedrig eingestuft.

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

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

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-57: Anteil der Patienten mit einem (C)DLQI oder IDQOL von 0 oder 1 (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL (CDLQI)					
16 Wochen	47	4 (8,5)	38	2 (5,3)	1,30 [0,20; 8,64], 0,7827 1,20 [0,22; 6,46], 0,8318 3,25 [-7,43; 13,93], 0,7849
PRESCHOOL (IDQOL)					
16 Wochen	36	7 (19,4)	41	1 (2,4)	11,00 [1,15; 105,08], 0,0376 7,98 [1,02; 62,36], 0,0477 17,01 [3,24; 30,77], 0,0195
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 PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

BKGRD: Begleittherapie (*Background*); (C)DLQI: (*Children's*) *Dermatology Life Quality Index*; IDQOL: *Infants' Dermatitis Quality of Life 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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 8,5 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den CDLQI 0 oder 1 und 19,4 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den IDQOL 0 oder 1. In der Kontrollgruppe sind es 5,3 % (CDLQI) bzw. 2,4 % (IDQOL). Es bestehen jeweils numerische Behandlungsunterschiede zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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. Die Fragen des IDQOL unterscheiden sich teilweise inhaltlich von denen des CDLQI und DLQI, daher werden die Ergebnisse des IDQOL nicht mit in den Heterogenitätstest mit einbezogen. Der Heterogenitätstest für den Endpunkt (C)DLQI 0 oder 1 zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-24). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

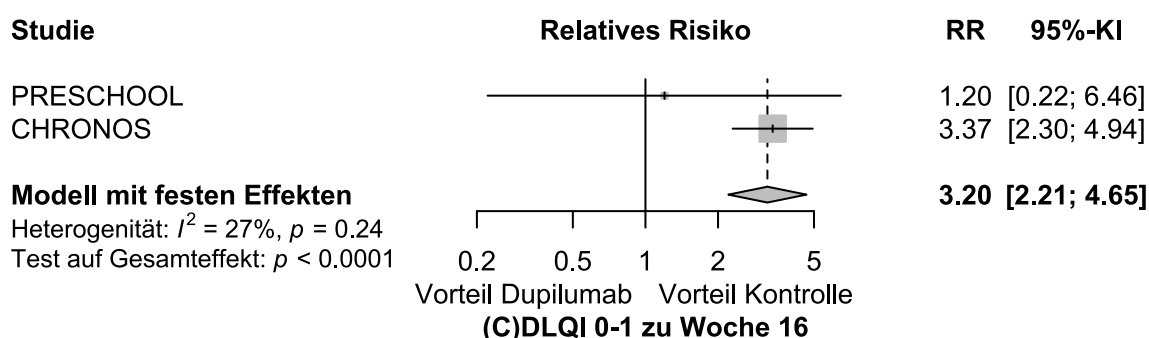


Abbildung 4-24: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die einen (C)DLQI von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels

Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monate bis 5 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 [9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.9.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des (C)DLQI oder IDQOL ≥ 6 Punkte

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-58: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des (C)DLQI oder IDQOL ≥ 6 Punkte (PRESCHOOL; CHRONOS; Full Analysis Set)

Studie	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
Auswertungszeitpunkt					OR^b [95 %-KI], p-Wert RR^b [95 %-KI], p-Wert RD^c (%) [95 %-KI], p-Wert
PRESCHOOL (CDLQI)					
16 Wochen	47	37 (78,7)	38	16 (42,1)	5,34 [1,96; 14,56], 0,0014 1,83 [1,16; 2,89], 0,0098 36,62 [17,04; 56,20], 0,0008
PRESCHOOL (IDQOL)					
16 Wochen	36	25 (69,4)	41	10 (24,4)	7,00 [2,44; 20,07], 0,0004 2,69 [1,26; 5,75], 0,0114 45,05 [25,07; 65,03], 0,0002
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 PRESCHOOL wurde ohne Einschränkung analysiert.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).

c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; (C)DLQI: (*Children's*) *Dermatology Life Quality Index*; IDQOL: *Infants' Dermatitis Quality of Life Index*; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: *Odds Ratio*; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen 78,7 % der mit Dupilumab behandelten Kinder den CDLQI um ≥ 6 Punkte, 69,4 der mit Dupilumab behandelten Kinder den IDQOL ≥ 6 Punkte. In der Kontrollgruppe sind es 42,1 % (CDLQI) bzw. 24,4 (IDQOL). Bei beiden Fragenbögen besteht zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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 Verbesserung des (C)DLQI um ≥ 6 Punkte zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-25). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

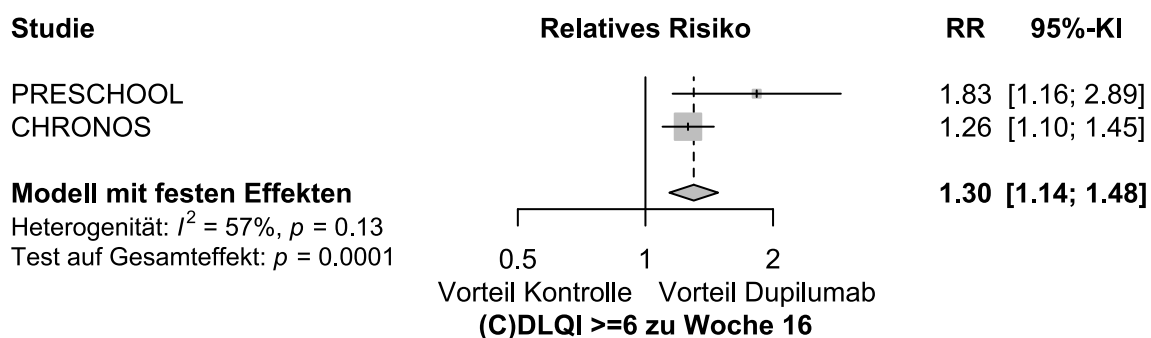


Abbildung 4-25: Forest-Plot für den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung im (C)DLQI von ≥ 6 Punkten zu Woche 16 erreichen. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 [9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

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

4.3.1.3.1.9.3 Veränderung des (C)DLQI oder IDQOL

Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-59: Veränderung des (C)DLQI oder IDQOL (PRESCHOOL; CHRONOS; *Full Analysis Set*)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
PRESCHOOL (CDLQI)												
16 Wochen	47	17,47 (5,485)	47	6,32 (4,319)	-12,00 (1,383)	38	17,66 (6,248)	36/ 2	12,00 (7,863)	-6,57 (1,575)	-5,43 [-7,931; -2,937], < 0,0001	-0,95 [-1,390; -0,515]
PRESCHOOL (IDQOL)												
16 Wochen	35	17,37 (5,407)	32/ 3	6,52 (5,653)	-10,49 (1,122)	41	17,10 (5,370)	34/ 7	13,19 (5,205)	-3,91 (1,034)	-6,58 [-9,296; -3,872], < 0,0001	-1,17 [-1,651; -0,687]
CHRONOS												
16 Wochen	106	14,50 (7,31)	99/ 7	4,30 (5,000)	-10,2 (0,49)	315	14,7 (7,37)	291/ 24	7,89 (6,294)	-6,7 (0,29)	-3,50 [-4,62; -2,43], < 0,0001	-0,723 [-0,947; -0,498]
52 Wochen			99/ 7	3,35 (3,744)	-11,0 (0,46)			264/ 51	6,99 (5,632)	-7,5 (0,28)	-3,60 [-4,61; -2,55], < 0,0001	-0,792 [-1,020; -0,564]

a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte

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

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 PRESCHOOL: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline; bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt.

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

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
Studie Auswertungs- zeitpunkt	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW (SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
BKGRD: Begleittherapie (Background); (C)DLQI: (<i>Children's</i>) <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; IDQOL: <i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

PRESCHOOL

Zu Woche 16 erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung von -12,0, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -6,57 im CDLQI. Im IDQOL erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder zu Woche 16 im Mittel eine Veränderung von -10,49, in der Kontrollgruppe im Mittel eine Veränderung von -3,91. Bei beiden Fragebögen besteht zu diesem Zeitpunkt 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.

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

PRESCHOOL

Über den Studienverlauf von 16 Wochen erreichen die mit Dupilumab behandelten Kinder im Mittel eine Veränderung von -11,88 im CDLQI und eine Veränderung von -10,65 im IDQOL. In der Kontrollgruppe sind es -6,42 (CDLQI) bzw. -3,60 (IDQOL; siehe Anhang 4-G, Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). Zu Woche 16 besteht bei beiden Fragebögen 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 und Abbildung 4-27 ersichtlich. Die Verlaufskurven zeigen, dass sich die mittlere Verbesserung des CDLQI und des IDQOL der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe im Studienverlauf immer weiter abzeichnet. Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zu Woche 16 zu beobachten.

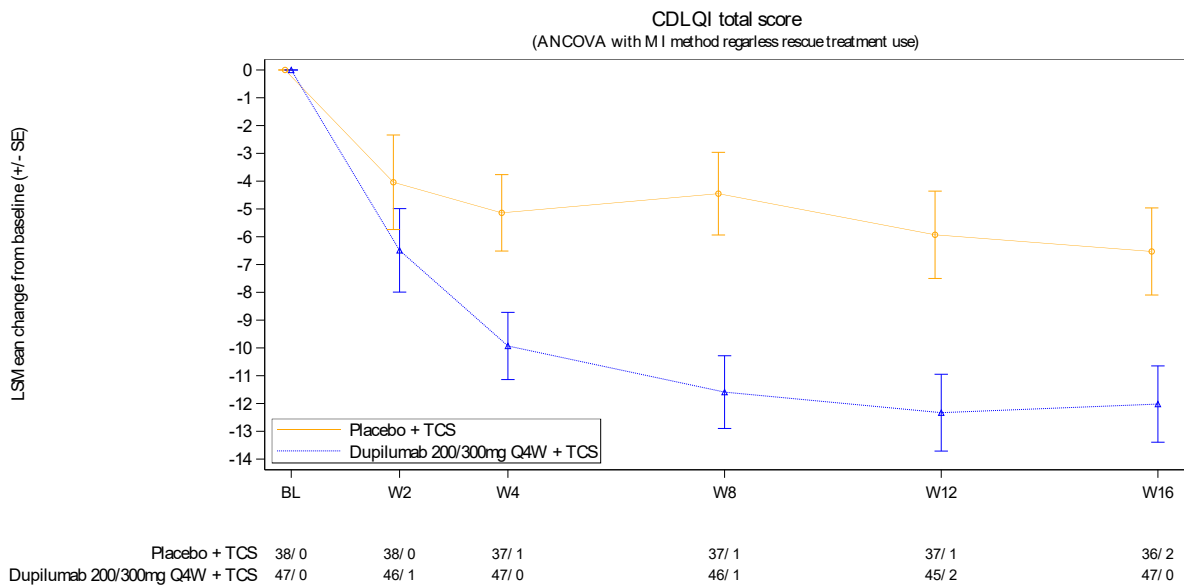


Abbildung 4-26: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des CDLQI der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

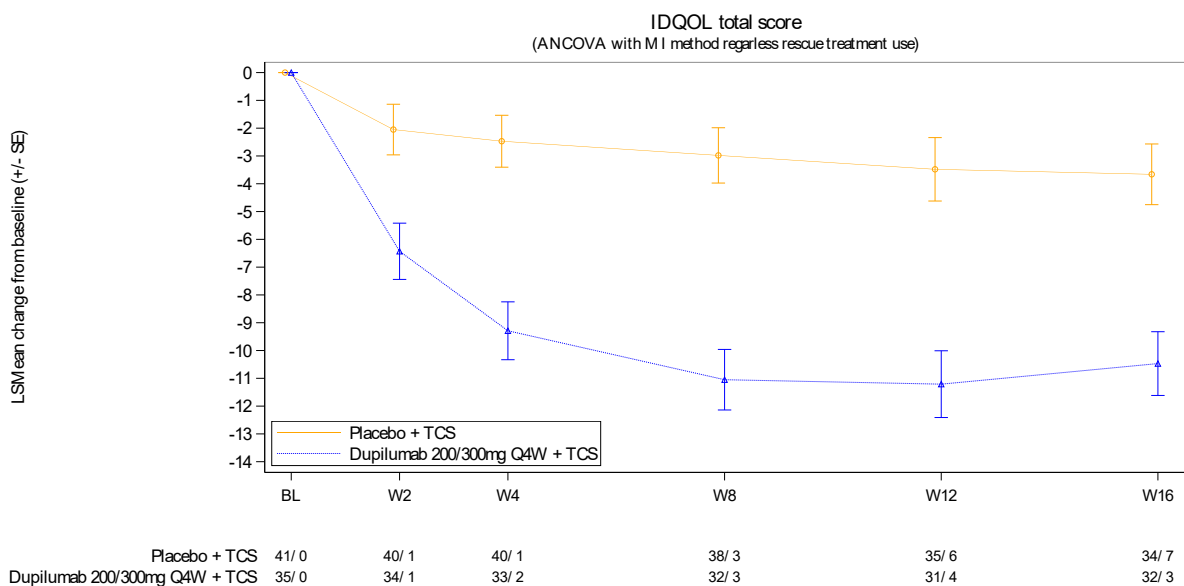


Abbildung 4-27: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des IDQOL der Studie PRESCHOOL über 16 Wochen; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 Sensitivitätsanalyse mittels MMRM). 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 4-28 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.

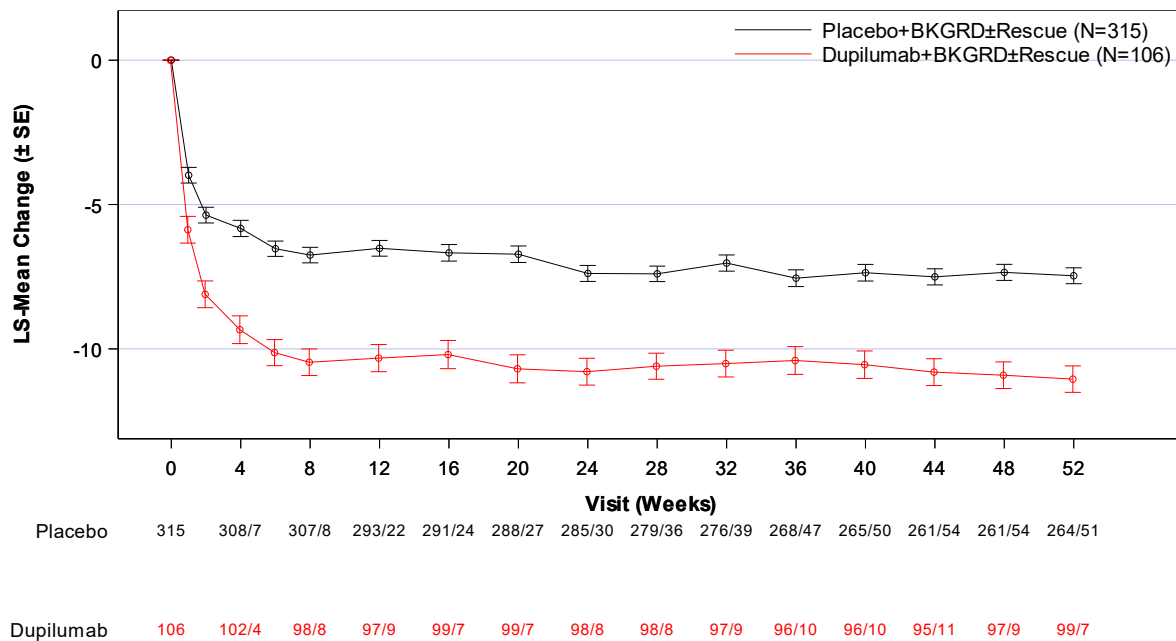


Abbildung 4-28: Studienverlauf des Endpunkts Veränderung des DLQI der Studie CHRONOS über 52 Wochen (ANCOVA mit multipler Imputation, *All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use*); Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe

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 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-29). Die Wirksamkeitsergebnisse der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

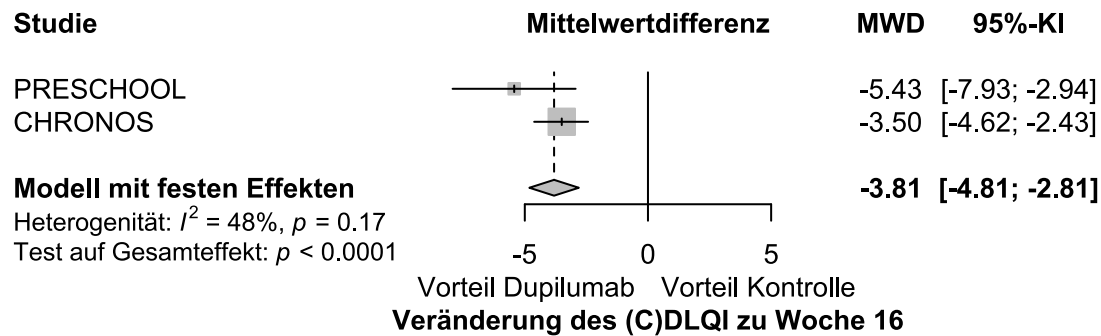


Abbildung 4-29: Forest-Plot für den Anteil die Veränderung des (C)DLQI zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (adjustierte Mittelwertdifferenz [MWD]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Full Analysis Set*)

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird auch im EPAR bestätigt [9]. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 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 [9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10 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
PRESCHOOL	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige medizinische 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 <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (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).</p> <p>Darstellung im Dossier: Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (mild/moderat und schwer) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mild: Verursacht keine oder minimale Beeinträchtigung altersgerechter täglicher Aktivität. Eine Intervention ist nicht notwendig. ○ Moderat: Verursacht mehr als minimale Beeinträchtigung altersgerechter täglicher Aktivität. Eine lokale oder nicht-invasive Intervention ist indiziert. ○ Schwer: Verursacht Unfähigkeit, altersgerechte tägliche Aktivitäten durchzuführen. Eine Hospitalisierung oder invasive Intervention ist indiziert. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ Anaphylaktischer Reaktionen ○ Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen ○ Helmintische Infektionen ○ Alle Arten von schwerer Konjunktivitis oder Blepharitis ○ Keratitis ○ Klinisch symptomatische Eosinophilie • Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT berichtet.

	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 16 und Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 52 analog zur Studie PRESCHOOL. Abweichend von den in der PRESCHOOL dargestellten UESI, werden die im Studienprotokoll der CHRONOS prädefinierten UESI dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (nicht schwer, schwer, schwerwiegend): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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
PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	

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
PRESCHOOL	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 PRESCHOOL und CHRONOS ist jeweils als niedrig einzustufen.

Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien. Die Gruppeneinteilung 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 vier Wochen (PRESCHOOL) bzw. einmal wöchentlich (CHRONOS) eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.

Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS standardisiert erfasst und mittels MedDRA (PRESCHOOL: Version 23.1; 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.

4.3.1.3.1.10.1 Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse**Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen**Tabelle 4-62: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	53 (63,9)	78	58 (74,4)	0,61 [0,31; 1,21], 0,1535 0,86 [0,70; 1,06], 0,1529 -10,50 [-24,78; 3,77], 0,1482
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“^{ab}					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	52 (62,7)	78	55 (70,5)	0,70 [0,36; 1,36], 0,2934 0,89 [0,71; 1,11], 0,2928 -7,86 [-22,49; 6,76], 0,2900
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
<p>a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle.</p> <p>b: Keine Berücksichtigung des erkrankungsbezogenen Ereignisses „atopische Dermatitis“</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

PRESCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 63,9 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 74,4 %. 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 Sicherheit 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 4-30). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind daher mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

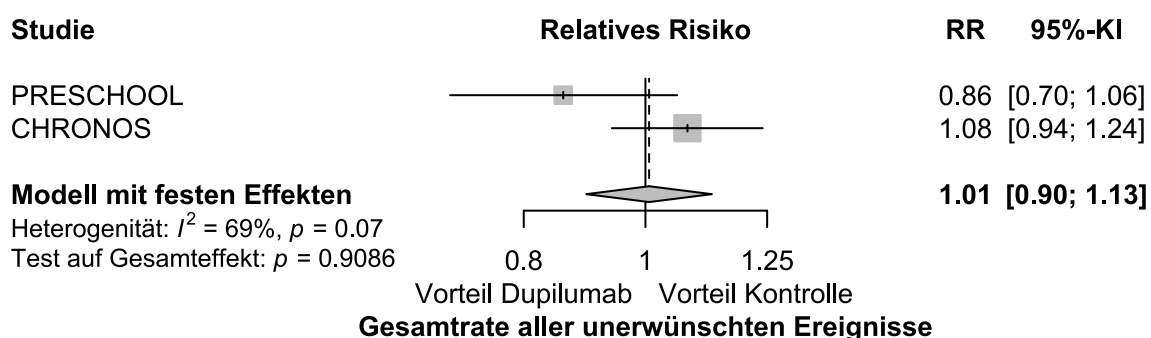


Abbildung 4-30: Forest-Plot für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Safety Analysis Set*)

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.2 Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad (PRESCHOOL; 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					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	53 (63,9)	78	57 (73,1)	0,65 [0,33; 1,28], 0,2119 0,87 [0,71; 1,08], 0,2111 -9,22 [-23,6; 5,16], 0,2073
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

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
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
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
PRECHOOL					
16 Wochen	83	2 (2,4)	78	10 (12,8)	0,17 [0,04; 0,80], 0,0256 0,19 [0,04; 0,84], 0,0290 -10,41 [-18,59; -2,23], 0,0130
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					
PRECHOOL					
16 Wochen	83	2 (2,4)	78	5 (6,4)	0,36 [0,07; 1,94], 0,2329 0,38 [0,07; 1,90], 0,2355 -4,00 [-10,41; 2,41], 0,2193
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
<p>a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Schweregrad mild/moderat

PRECHOOL

Zu Woche 16 traten bei 63,9 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse von mildem/moderatem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 73,1 % 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

PRENSCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 2,4 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 12,8 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

CHRONOS

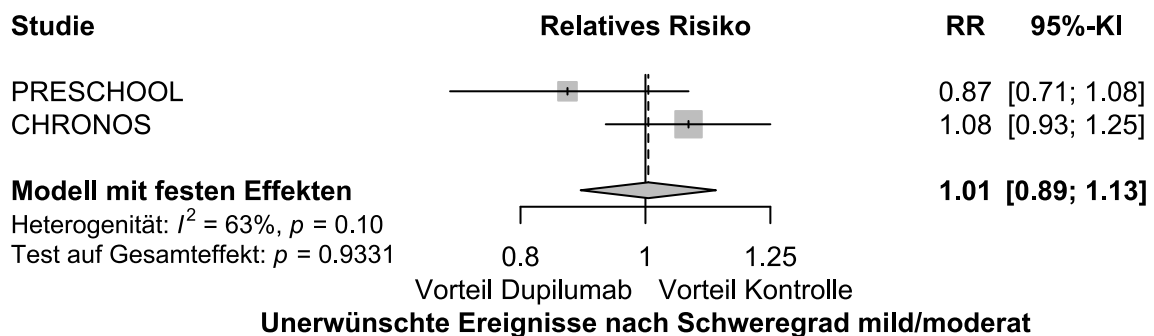
Zu Woche 16 traten bei 3,6 % der mit Dupilumab behandelten erwachsenen Patienten unerwünschte Ereignisse von schwerem Schweregrad auf, in der Kontrollgruppe bei 3,5 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Zu Woche 52 ist ebenfalls kein statistisch 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 Sicherheit 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 4-31). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRENSCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRENSCHOOL) sind daher mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

a)



b)

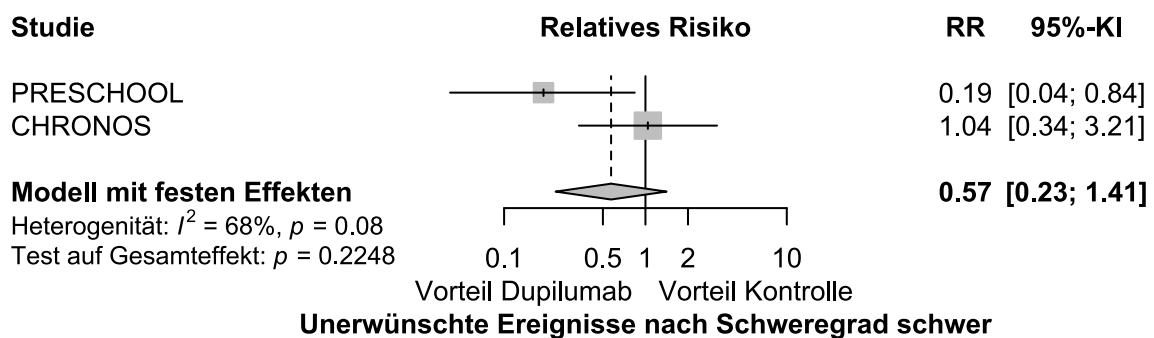


Abbildung 4-31: Forest-Plot für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse von a) mildem/moderatem sowie bei b) schwerem Schweregrad zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Safety Analysis Set*)

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-64: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	0	78	4 (5,1)	0,12 [0,02; 0,88], 0,0373 ^b NE NE
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“					

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
PRENSCHOOL					
16 Wochen	83	0 (0)	78	4 (5,1)	0,12 [0,02; 0,88], 0,0373 ^b NE NE
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. b: <i>Peto-Odds-Ratio</i> . Bei Berechnung des adjustierten RR und der adjustierten RD führt die Korrektur von Nullzellen (+0.5) zu nicht glaubwürdigen Effektschätzern. Aus diesem Grund wird nur das <i>Peto-Odds-Ratio</i> basierend auf Yusuf et al [11] dargestellt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht ermittelt; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

PRENSCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 2,4 % der mit Dupilumab behandelten Kinder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 12,8 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. In der Sensitivitätsanalyse, in der das erkrankungsbezogene Ereignis „atopische Dermatitis“ nicht berücksichtigt wird, besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im *Peto-Odds-Ratio* zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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 Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen**Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen**

Tabelle 4-65: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen (PRESCHOOL; 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
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	1 (1,2)	78	1 (1,3)	0,94 [0,06; 15,61], 0,9648 0,94 [0,06; 15,08], 0,9648 -0,08 [-3,53; 3,38], 0,9648
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 für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.
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

PRESCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 1,2 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. In der Kontrollgruppe traten bei 1,3 % der Patienten 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 Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für die Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse zu Woche 16 lässt bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-30). Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind daher mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

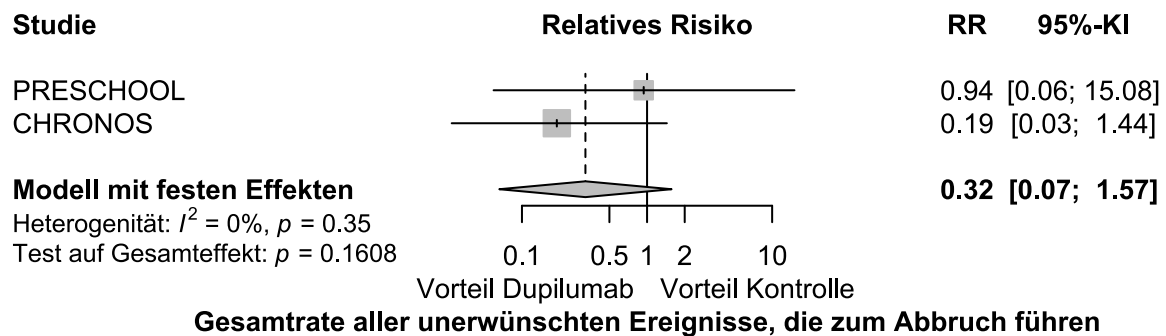


Abbildung 4-32: Forest-Plot für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Safety Analysis Set*)

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.5 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. Die UESI von PRESCHOOL und CHRONOS sind in getrennten Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-66: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (PRESCHOOL; *Safety Analysis Set*)

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied Peto OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD (%) [95 %-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Alle Arten von Konjunktivitis oder Blepharitis (schwer)					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	1 (1,2)	78	0 (0)	6,96 [0,14; 351,28], 0,3323 NE ^a NE ^a
Infektionen, Reizungen und Entzündungen des Lids, der Wimpern und des Tränenapparats					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	1 (1,2)	78	0 (0)	6,96 [0,14; 351,28], 0,3323 NE ^a NE ^a
Blepharitis					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	1 (1,2)	78	0 (0)	6,96 [0,14; 351,28], 0,3323 NE ^a NE ^a
Konjunktivitis (CMQ)					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	6 (7,2)	78	1 (1,3)	6 [0,69; 51,86], 0,1028 ^b 5,64 [0,68; 46,53], 0,1075 5,95 [-0,21, 12,1], 0,0580
Konjunktivitis (SMQ)					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	4 (4,8)	78	0 (0)	7,22 [1; 52,27], 0,0503 NE ^a NE ^a
a: Bei Berechnung des adjustierten RR und der adjustierten RD führt die Korrektur von Nullzellen (+0.5) zu nicht glaubwürdigen Effektschätzern. Aus diesem Grund wird nur das <i>Peto-Odds-Ratio</i> basierend auf Yusuf et al [11] dargestellt.					

Studie Auswertungs- zeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied
	N	n (%)	N	n (%)	Peto OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD (%) [95 %-KI], p-Wert
b: <i>Odds Ratio</i> BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); CMQ: <i>Customized MedDRA Query</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht ermittelt; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: <i>Standardized MedDRA Query</i>					

PRESCHOOL

Zu Woche 16 trat ein prädefiniertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Blepharitis) auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach CMQ bzw. SMQ (Konjunktivitis) traten bei 7,2 bzw. 4,8 % der mit Dupilumab behandelten Kinder und bei 1,3 bzw. 0 % der Kinder in der Kontrollgruppe auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (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					
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					
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
<p>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.</p> <p>b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle.</p> <p>c: <i>Odds Ratio</i></p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

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 PRESCHOOL 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, 9].

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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.6 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 werden 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, nach MedDRA SOC und PT berichtet.

4.3.1.3.1.10.6.1 SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-68: Unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PRESCHOOL; 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					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	5 (6,0)	78	9 (11,5)	0,49 [0,16; 1,55], 0,2238 0,52 [0,18; 1,50], 0,2263 -5,51 [-14,33; 3,30], 0,2183
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. b: <i>Peto-Odds-Ratio</i> KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt. BKGRD: Begleittherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>					

PRESCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 6,0 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. In der Kontrollgruppe traten bei 11,5 % 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 Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Der Heterogenitätstest für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 16 deutet auf eine heterogene Datenlage hin (Abbildung 4-33). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Ergebnisse der Studie PRESCHOOL deuten im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie CHRONOS auf einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrollgruppe bei den unerwünschten Ereignissen der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort hin, wobei die Konfidenzintervalle des relativen Risikos der Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) und der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) überlappen.

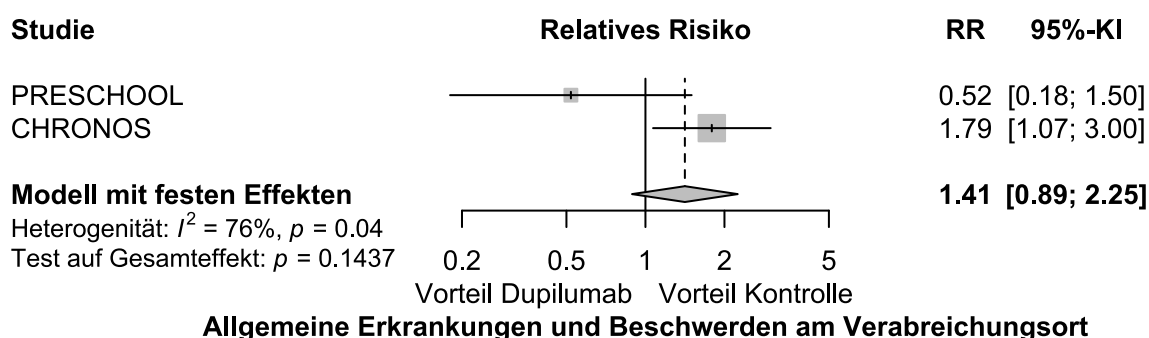


Abbildung 4-33: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Safety Analysis Set*)

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.6.2 SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen**Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen**Tabelle 4-69: Unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (PRESCHOOL; 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					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	35 (42,2)	78	40 (51,3)	0,69 [0,37; 1,30], 0,2491 0,82 [0,59; 1,15], 0,2499 -9,11 [-24,59; 6,36], 0,2466
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					
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					
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					
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. b: <i>Peto-Odds-Ratio</i> KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

PRE-SCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 42,2 % der mit Dupilumab behandelten Kinder unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. In der Kontrollgruppe traten bei 51,3 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Infektionen der oberen Atemwege (PT) traten zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 11,9 % der Kinder und in der Kontrollgruppe bei 8,5 % der Kinder auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Nasopharyngitis (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 11,9 % der Kinder und in der Kontrollgruppe bei 6,8 % der Kinder 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 Sicherheit 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 4-34). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind daher mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

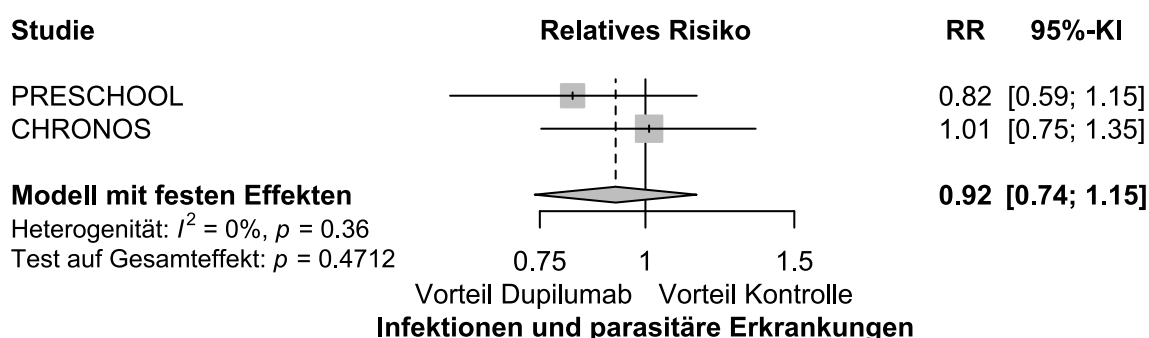


Abbildung 4-34: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Safety Analysis Set*)

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.6.3 SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (PRESCHOOL; 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 Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	9 (10,8)	78	15 (19,2)	0,51 [0,21; 1,26], 0,1420 0,56 [0,26; 1,22], 0,1448 -8,39 [-19,48; 2,71], 0,1374
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: Schmerzen im Oropharynx					
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
<p>a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht ermittelt; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

PRESCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 10,8 % der mit Dupilumab behandelten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. In der

Kontrollgruppe traten bei 19,2 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Es besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

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 Sicherheit 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 4-35). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

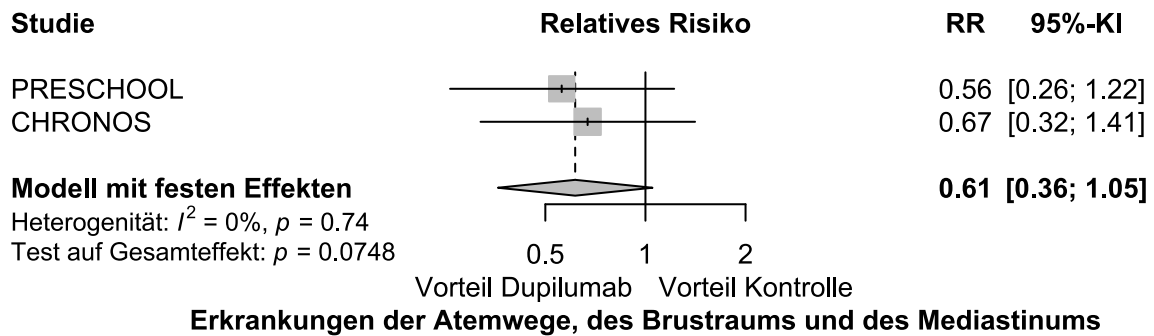


Abbildung 4-35: Forest-Plot für unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (*Safety Analysis Set*)

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.6.4 SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen**Tabelle 4-71: Unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PRESCHOOL; 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					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	17 (20,5)	78	28 (35,9)	0,46 [0,23; 0,94], 0,0325 0,57 [0,34; 0,96], 0,0351 -15,42 [-29,26, -1,57], 0,0293
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					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	11 (13,3)	78	25 (32,1)	0,32 [0,15; 0,72], 0,0060 0,41 [0,22; 0,79], 0,0074 -18,80 [-31,56, -6,03], 0,0042
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					
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. b: <i>Peto-Odds-Ratio</i> KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

PRESCHOOL

Zu Woche 16 traten bei 20,5 % der mit Dupilumab behandelten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. In der Kontrollgruppe traten bei 35,9 % der Patienten unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dermatitis atopisch (PT) trat zu Woche 16 in der Dupilumab-Gruppe bei 13,3 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 32,1 % der Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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.

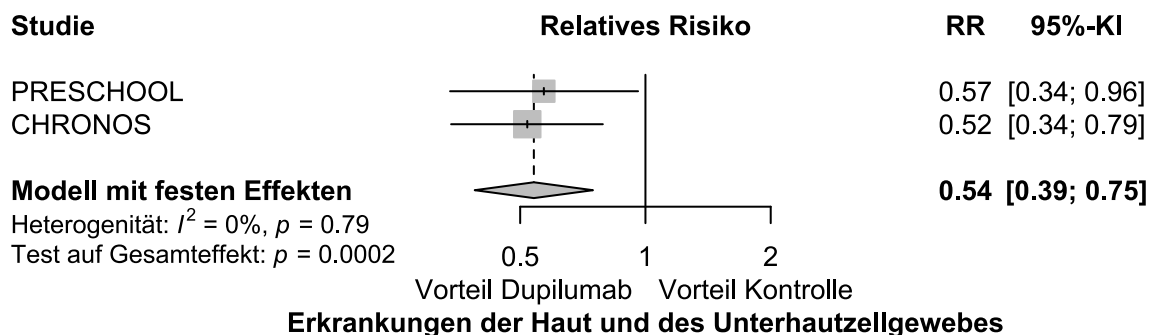
Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse „ohne atopische Dermatitis“ wurde der PT *Dermatitis atopisch als* erkrankungsbezogenes Ereignis von der Bewertung der Gesamtrate aller unerwünschter Ereignisse vom Schweregrad schwer ausgeschlossen.

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 Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die Heterogenitätstests für unerwünschte Ereignisse a) der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und b) des PT *Dermatitis atopisch* zu Woche 16 lassen bei gleichgerichteten Effekten auf eine homogene Datenlage schließen (Abbildung 4-36). Dabei ist zu beachten, dass in den Studien PRESCHOOL und CHRONOS unterschiedlich große Studienpopulationen untersucht wurden. Die Sicherheitsergebnisse der Kinder zu Woche 16 (PRESCHOOL) sind mit denen der Erwachsenen zu Woche 16 (CHRONOS) vergleichbar.

a)



b)

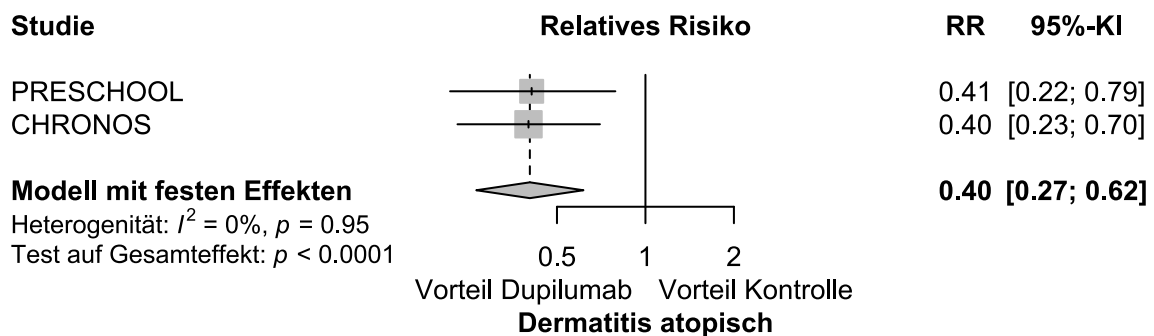


Abbildung 4-36: Forest-Plots für unerwünschte Ereignisse a) der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und b) des PT Dermatitis atopisch zu Woche 16. Heterogenitätstest für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels Cochran's Q-Test (Relatives Risiko [RR]), Test für den Gesamteffekt mittels Normalapproximation; Dupilumab-Gruppe versus Kontrollgruppe (Safety Analysis Set)

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, 9]. 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt. Zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen wird eine Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien PRESCHOOL und CHRONOS mittels inverser Varianz berechnet, die im vorangegangenen Abschnitt dargestellt ist.

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

4.3.1.3.1.10.6.5 Weitere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT der Studie CHRONOS

Tabelle 4-72: 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: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
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	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
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
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
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					
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					
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. b: <i>Peto-Odds-Ratio</i> KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; 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 PRESCHOOL 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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

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

4.3.1.3.1.10.6.6 Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Tabelle 4-73: Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PRESCHOOL; 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 ^a (%) [95 %-KI], p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	0	78	4 (5,1)	0,12 [0,02; 0,88], 0,0373 ^b NE ^c NE ^c
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
PRESCHOOL					
16 Wochen	83	0	78	7 (9,0)	0,12 [0,03; 0,53], 0,0054 ^b NE ^c NE ^c
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					
PRE SCHOOL					
16 Wochen	83	0 (0)	78	6 (7,7)	0,12 [0,02; 0,60], 0,0103 ^b NE ^c NE ^c
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
<p>a: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. b: <i>Peto-Odds-Ratio</i> c: Bei Berechnung des adjustierten RR und der adjustierten RD führt die Korrektur von Nullzellen (+0.5) zu nicht glaubwürdigen Effektschätzern. Aus diesem Grund wird nur das <i>Peto-Odds-Ratio</i> basierend auf Yusuf et al [11] dargestellt. KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht ermittelt; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i></p>					

Die Kriterien zur Darstellung für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3) sind nur für einzelne schwere unerwünschte Ereignisse erfüllt.

In der Studie PRE SCHOOL wurden unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet. Zu Woche 16 wurden bei keinem Patienten im Dupilumab-Arm und bei 5,1 % der Patienten im Kontrollarm dokumentiert. Es besteht ein statistisch signifikanter Vorteil im Peto-Odds-Ratio zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zudem wurden unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad schwer der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes berichtet. Zu Woche 16 wurden bei keinem Patienten im Dupilumab-Arm und bei 9,0 % der Patienten im Kontrollarm dokumentiert. Es besteht ein statistisch signifikanter Vorteil im Peto-Odds-Ratio zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Dermatitis atopisch (PT) trat zu Woche 52 in der Dupilumab-Gruppe bei keinem Patienten und in der Kontrollgruppe bei 7,7 % der Patienten auf. Es besteht ein statistisch signifikanter Vorteil im Peto-Odds-Ratio zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

In der Studie CHRONOS 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 Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

Die Studien PRESCHOOL und CHRONOS weisen ähnliche unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad schwer nach SOC und PT auf, die Sicherheitsdaten der Erwachsenen zu Woche 52 können 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, 9].

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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

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

4.3.1.3.1.10.6.7 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. Die Abbruchgründe nach SOC und PT werden für die Studien PRESCHOOL und CHRONOS in getrennten Tabellen dargestellt.

PRESCHOOL

Tabelle 4-74: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen nach SOC und PT (PRESCHOOL; *Safety Analysis Set*).

SOC/PT Auswertungszeitpunkt	Dupilumab + BKGRD ± Rescue N=83	Placebo + BKGRD ± Rescue N=78
	n (%)	n (%)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
16 Wochen	1 (1,2)	0 (0,0)
PT: Dermatitis atopisch		
16 Wochen	1 (1,2)	0 (0,0)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (1,3)
PT: Albtraum		
16 Wochen	0 (0,0)	1 (1,3)
BKGRD: Begleittherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PT: <i>Preferred Term</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: <i>System Organ Class</i>		

Zu Woche 16 traten sowohl unter Behandlung mit Dupilumab als auch in der Kontrollgruppe nur vereinzelt unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. Im Dupilumab-Arm führte ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (PT Dermatitis atopisch) zum Abbruch der Behandlung. Im Kontroll-Arm führte ein unerwünschtes Ereignis in der SOC Psychiatrische Erkrankungen (PT Albtraum) zum Abbruch der Behandlung.

CHRONOSTabelle 4-75: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen^a nach SOC und PT (CHRONOS; *Safety Analysis Set*)

SOC/PT Studie 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		
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		
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 Knochenkrankungen		
52 Wochen	0 (0,0)	1 (0,3)
PT: systemischer Lupus erythematoses		
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 (<i>Background</i>); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PT: <i>Preferred Term</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: <i>System Organ Class</i>		

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 Knochenkrankungen (PT systemischer Lupus erythematoses), gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen einschl. Zysten und Polypen (PT Anogenitalwarze, Zervixkarzinom) zum Abbruch der Behandlung in der Kontrollgruppe.

Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dupilumab bei Kindern und Erwachsenen

In der Studie PRESCHOOL traten im Vergleich zu CHRONOS deutlich weniger unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. In beiden Studien erfolgten Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse der SOCs Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und des PT Dermatitis atopisch. 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, 9].

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 aus Studien mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe nur eine direkt vergleichende Studie vorliegt.

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Patientencharakteristika der Studien PRESCHOOL 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

¹⁶ unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

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

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

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

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 PRESCHOOL werden für alle Endpunkte folgende Subgruppenanalysen zu Woche 16 dargestellt:

- Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region (Nordamerika; Europa)
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA = 3]; schwer [IGA = 4])

- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [*Worst Scratch/Itch* NRS < 7]; schwer [*Worst Scratch/Itch* NRS ≥ 7])
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [EASI < 21]; schwer [EASI ≥ 21])
- Gewicht (≥ 15 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 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])

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

Tabelle 4-76: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für PRESCHOOL

Endpunkt PRE-SCHOOL	Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nordamerika; Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA = 3]; schwer [IGA = 4])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS < 7]; schwer [<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS ≥ 7])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [EASI < 21,0]; schwer [EASI ≥ 21,0])	Gewicht (≥ 5 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 kg)
EASI 75							
	○	○	○	○	○	○	○
EASI 90							
	○	○	○	○	○	○	○
<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS ≥ 4							
	○	○	○	○	○	○	○
Prozentuale Veränderung des <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS							
	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des <i>Worst Scratch/Itch</i> NRS							
	○	○	○	○	○	○	○
SCORAD 75							
	○	○	○	○	○	○	○
SCORAD 90							
	○	○	○	○	○	○	○
POEM ≥ 6							
	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des POEM							
	○	○	○	○	○	○	○
VAS Schlafstörungen des SCORAD ≥ 1,5							

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

Endpunkt PRE- SCHOOL	Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nordamerika; Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA = 3]; schwer [IGA = 4])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS < 7]; schwer [<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS ≥ 7])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [EASI < 21,0]; schwer [EASI ≥ 21,0])	Gewicht (≥ 5 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 kg)
	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD							
	○	○	○	○	○	○	○
<i>Sleep Quality</i> NRS ≥ 1,5							
	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des <i>Sleep Quality</i> NRS							
	○	○	○	○	○	○	○
<i>Skin Pain</i> NRS ≥ 1,5							
	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des <i>Skin Pain</i> NRS							
	○	○	○	○	○	○	○
CDLQI 0 oder 1							
	○	○	○	○	○	○	○
CDLQI ≥ 6							
	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des CDLQI							
	○	○	○	○	○	○	○
IDQOL 0 oder 1							
	○	○	○	○	○	○	○

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

IDQOL ≥ 1	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des IDQOL	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	n.d.	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)							

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

Tabelle 4-77: 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 [<i>Peak Pruritus</i> NRS < 7]; schwer [<i>Peak</i> <i>Pruritus</i> NRS ≥ 7])
EASI 75	•	•	•	•	•
EASI 90	○	○	○	○	○
<i>Peak Pruritus</i> NRS ≥ 4	•	•	•	•	•
Prozentuale Veränderung der <i>Peak Pruritus</i> NRS	•	•	•	•	•
Veränderung der <i>Peak Pruritus</i> NRS	○	○	○	○	○
SCORAD 75	○	○	○	○	○
SCORAD 90	○	○	○	○	○
POEM ≥ 6	○	○	○	○	○
Veränderung des POEM	○	○	○	○	○
VAS Schlafstörungen des SCORAD ≥ 1,5	○	○	○	○	○

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

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 [<i>Peak Pruritus</i> NRS < 7]; schwer [<i>Peak</i> <i>Pruritus</i> NRS ≥ 7])
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					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen					
	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					

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

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 [<i>Peak Pruritus</i> NRS < 7]; schwer [<i>Peak</i> <i>Pruritus</i> NRS ≥ 7])
	○	○	○	○	○
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 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie PRESCHOOL

Endpunkt PRESCHOOL Woche 16	p-Wert aus Interaktionstest						Gewicht (≥ 5 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 kg)
	Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nordamerika; Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA = 3]; schwer [IGA = 4])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS < 7]; sehr schwer [<i>Worst Itch</i> NRS ≥ 7])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI < 21,0]; sehr schwer [EASI ≥ 21,0])	
EASI 75							
	0,6236	0,2547	0,8790	0,1186	0,6201	0,1629	0,2800
EASI 90							
	0,6373	0,4863	0,9926	0,3372	0,5581	0,4273	0,7578
<i>Worst Scratch/Itch Score</i> ≥ 4							
	0,6752	0,4319	0,0648	0,9398	0,5433	0,2038	0,3269

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

Endpunkt PRESCHOOL Woche 16	p-Wert aus Interaktionstest						Gewicht (≥ 5 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 kg)
	Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nordamerika; Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA = 3]; schwer [IGA = 4])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Scratch/Itch NRS < 7]; sehr schwer [Worst Itch NRS ≥ 7])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI < 21,0]; sehr schwer [EASI ≥ 21,0])	
Prozentuale Veränderung des Worst Scratch/Itch NRS							
	0,3439	0,7766	0,5762	0,5790	0,7519	0,9722	0,5322
Veränderung des Worst Scratch/Itch NRS							
	0,4106	0,5381	0,5762	0,4391	0,2054	0,8076	0,9188
SCORAD 75							
	0,9846	0,6468	0,9750	0,9753	0,9782	0,3613	0,9760
SCORAD 90							
	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
POEM ≥ 6							
	0,9750	0,5775	0,8947	0,6643	0,8300	0,4258	0,5077
Veränderung des POEM							
	0,9415	0,6497	0,8322	0,1436	0,6057	0,5230	0,6732
VAS Schlafstörungen des SCORAD ≥ 1,5							
	0,2660	0,7684	0,3418	0,8667	< 0,0001	0,4278	0,3419
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD							
	0,9558	0,2178	0,0907	0,4339	0,5247	0,7674	0,1668
Sleep Quality NRS ≥ 1,5							
	_a	_a	_a	_a	_a	_a	_a
Veränderung des Sleep Quality NRS							
	0,7009	0,9445	0,6117	0,6226	0,2890	0,3400	0,8297
Skin Pain NRS ≥ 1,5							
	0,3502	0,3992	0,9242	0,9968	0,1129	< 0,0001	0,7224
Veränderung des Skin Pain NRS							
	0,6304	0,9751	0,5804	0,7618	0,2603	0,6820	0,9849

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

Endpunkt PRESCHOOL Woche 16	p-Wert aus Interaktionstest						Gewicht (≥ 5 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 kg)
	Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nordamerika; Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA = 3]; schwer [IGA = 4])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Scratch/Itch NRS < 7]; sehr schwer [Worst Itch NRS ≥ 7])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI < 21,0]; sehr schwer [EASI ≥ 21,0])	
CDLQI ≥ 6							
	_ ^b	0,8585	0,1206	0,4534	0,1414	0,7484	< 0,0001
CDLQI 0 oder 1							
	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Veränderung des CDLQI							
	_ ^b	0,5550	0,0342	0,3987	0,1723	0,2298	0,4190
IDQOL ≥ 6							
	0,5077	0,5071	0,7202	0,6128	0,4169	0,6157	0,7352
IDQOL 0 oder 1							
	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a	_ ^a
Veränderung des IDQOL							
	0,5656	0,3222	0,6980	0,3214	0,5829	0,9317	0,5757
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse							
	0,9295	0,1747	0,4803	0,3986	0,6846	0,4610	0,1754
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat							
	0,9640	0,1144	0,3893	0,3556	0,7616	0,5009	0,1444
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer							
	0,9983	0,8515	0,7845	0,9786	0,7597	0,2677	0,9774
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT							
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,3969	0,1458	0,1625	0,0705	0,4707	0,2392	0,3327
PT: Dermatitis atopisch	0,2360	0,7121	0,3602	0,0829	0,5355	0,3943	0,0580

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

Endpunkt PRESCHOOL Woche 16	p-Wert aus Interaktionstest						Gewicht (≥ 5 bis < 15 kg; ≥ 15 bis < 30 kg)
	Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre; ≥ 2 bis < 6 Jahre)	Geschlecht (männlich; weiblich)	Region (Nordamerika; Europa)	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (mittelschwer [IGA = 3]; schwer [IGA = 4])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Worst Scratch/Itch NRS < 7]; sehr schwer [Worst Itch NRS ≥ 7])	Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [EASI < 21,0]; sehr schwer [EASI ≥ 21,0])	
a: Weniger als 10 % Patienten mit Ereignis b: Nicht berechenbar fett: Interaktionstests mit einem p-Wert unter 0,05 CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i> ; IDQOL: <i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i> ; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; SOC: <i>System Organ Class</i> nach MedDRA; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> ; VAS: Visuelle Analogskala							

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

Tabelle 4-79: 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 [<i>Peak Pruritus</i> NRS < 7]; schwer [<i>Peak Pruritus</i> 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
VAS Schlafstörungen des SCORAD ≥ 1,5					
	0,1128	0,2581	0,1897	0,5577	0,1871
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD					
	1,0000	0,6503	0,3107	0,1599	0,0191

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

Veränderung der EQ-5D VAS					
	1,0000	0,4894	0,8340	0,3144	0,0021
DLQI 0 oder 1					
	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
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	^{-a}	0,2268	0,6015	0,1587	0,7343

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

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*; EQ-5D: *European Quality of Life 5 Dimensions*; IGA: *Investigator's Global Assessment*; NRS: Numerische Rating-Skala; 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 PRESCHOOL wird nur bei wenigen Subgruppenanalysen eine Interaktion festgestellt. Die Subgruppen zur Schweregrad der Erkrankung (*Worst Scratch/Itch* NRS und EASI) und Region weisen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind. Die Subgruppenanalyse zu Gewicht weist entgegengesetzte Effektschätzer auf. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahlen (< 10% der Gesamtpopulation) in einer Ausprägung der Subgruppe sind die Konfidenzintervalle jedoch sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers keine sichere Aussage über die Effektrichtung ermöglicht. Die betroffenen Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (*Worst Scratch/Itch* NRS)
 - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD um $\geq 1,5$ Punkte
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)
 - Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Veränderung der *Skin Pain* NRS um $\geq 1,5$ Punkte
- Gewicht
 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI ≥ 6 Punkte
- Region
 - Veränderung des CDLQI

Für die Erwachsenenstudie CHRONOS wird ebenfalls nur bei einzelnen Subgruppenanalysen eine Interaktion festgestellt. Die Subgruppen weisen jedoch stets gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind. Die betroffenen Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

- Alter
 - EASI 90
- Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)
 - EASI 75
 - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Juckreizes (*Peak Pruritus* NRS ≥ 4 Punkte)
 - Anteil der Patienten mit einer 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 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (*Worst Scratch/Itch* NRS) zu Baseline (PRESCHOOL; *Full Analysis Set*)

PRESCHOOL Woche 16	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm 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
VAS Schlafstörungen des SCORAD $\geq 1,5$ Punkte					
Mittelschwer (<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS < 7)	29	21 (72,4)	22	13 (65,0)	1,75 [0,44; 7,04], 0,4209 1,24 [0,76; 2,04], 0,3798 7,41 [-19,07; 33,9], 0,4441
Schwer (<i>Worst Scratch/Itch</i> NRS ≥ 7)	54	40 (78,4)	57	31 (55,4)	2,80 [1,14; 6,85], 0,0246 1,40 [0,93; 2,10], 0,1064 23,07 [5,84; 40,31], 0,0246
p-Wert des Interaktionstests ^d :					< 0,0001
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der *Skin Pain* NRS $\geq 1,5$ Punkte für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (EASI-Score) zu Baseline (PRESCHOOL; *Full Analysis Set*)

PRESCHOOL Woche 16	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm 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
Skin Pain NRS $\geq 1,5$ Punkte					
Mittelschwer (EASI < 21,0)	15	14 (100,0)	12	7 (58,3)	NE ^d NE ^d 41,67 [13,77; 69,56], 0,0299
Schwer (EASI $\geq 21,0$)	68	53 (81,5)	67	26 (39,4)	7,70 [3,29; 18], < 0,0001 2,04 [1,45; 2,86], < 0,0001 42,14 [27,05; 57,24], < 0,0001
p-Wert des Interaktionstests ^e :					< 0,0001
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Gewicht, Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Das OR und RR und deren 95 %-KI konnten nicht berechnet werden bzw. der berechnete Effektschätzer ist nicht interpretierbar. Grund dafür sind leere Zellen oder eine nicht balancierte Verteilung innerhalb einer oder mehrerer Zellen der Kontingenztabelle in jedem Level der in dem statistischen Analysemodell verwendeten Strata.</p> <p>e: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht ermittelt; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI ≥ 6 Punkte für das Merkmal Gewicht (PRESCHOOL; *Full Analysis Set*)

PRESCHOOL Woche 16	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm 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
Veränderung des CDLQI ≥ 6 Punkte					
≥ 5 bis < 15 kg	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)	NE ^d NE ^d -25,00 [-67,43; 17,43], 0,2207
≥ 15 bis < 30 kg	43	34 (79,1)	35	13 (37,1)	6,72 [2,36; 19,12], 0,0005 2,02 [1,25; 3,25], 0,0044 41,93 [21,82; 62,03], 0,0002
p-Wert des Interaktionstests ^e :					< 0,0001
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] und Region zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariable: Region).</p> <p>d: Das OR und RR und deren 95%-KI konnten nicht berechnet werden bzw. der berechnete Effektschätzer ist nicht interpretierbar. Grund dafür sind leere Zellen oder eine nicht balancierte Verteilung innerhalb einer oder mehrerer Zellen der Kontingenztabelle in jedem Level der in dem statistischen Analysemodell verwendeten Strata.</p> <p>e: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht ermittelt; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

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

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des CDLQI für das Merkmal Region (PRESCHOOL; Full Analysis Set)

PRESCHOOL Woche 16	Dupilumab + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Veränderung des CDLQI												
Nordamerika	28	16,07 (5,906)	28/ 0	6,25 (4,510)	-12,36 (1,720)	21	17,86 (6,263)	20/ 1	10,72 (7,125)	-8,99 (2,005)	-3,37 [-6,609; -0,123] 0,0419	-0,61 [-1,195; -0,022]
Europa	19	19,53 (4,128)	19/ 0	6,42 (4,141)	-12,09 (2,108)	17	17,41 (6,413)	16/ 1	13,58 (8,643)	-3,13 (2,330)	-8,95 [-12,630; -5,275] < 0,0001	-1,64 [-2,317; -0,968]
p-Wert des Interaktionstests ^c :											0,0342	
a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate. Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata (außer Region) als Kovariaten (bei PRESCHOOL: Gewicht und Krankheitsschwere [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline. Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 90 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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt EASI 75 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

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

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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariable: Region).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreizsymptomatik (*Peak Pruritus* NRS ≥ 4 Punkte) 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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariable: Region).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des DLQI ≥ 6 Punkte für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (IGA) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm 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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariable: Region).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; IGA: <i>Investigator's Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SCORAD 75 für das Merkmal Schweregrad der Erkrankung (*Peak Pruritus* NRS) zu Baseline (CHRONOS; Full Analysis Set)

CHRONOS Woche 52	Dupilumab + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm 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 (<i>Peak Pruritus</i> 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 (<i>Peak Pruritus</i> 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

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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i></p>					

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

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD 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	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE)	Adjustierte 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	3,70 (2,94)	27/ 2	1,08 (1,549)	-2,00 (0,32)	102	3,10 (2,63)	90/ 12	1,46 (2,059)	-1,40 (0,19)	-0,60 [-1,31; 0,08] 0,0814	-0,377 [-0,801; 0,047]
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	6,30 (2,95)	72/ 5	0,95 (1,752)	-5,10 (0,24)	213	5,80 (3,17)	173/ 40	2,25 (2,492)	-3,70 (0,15)	-1,40 [-1,91; -0,83] < 0,0001	-0,688 [-0,958; -0,417]
p-Wert des Interaktionstests ^c :											0,0191	
a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate. Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala												

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

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS 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	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE) ^a	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE) ^a	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
Veränderung der EQ-5D VAS												
Mittelschwer (Peak Pruritus NRS < 7)	29	61,50 (19,00)	27/ 2	76,09 (13,233)	13,70 (3,08)	102	64,0 (19,50)	91/ 11	76,65 (15,474)	13,4 (1,75)	0,30 [-6,43; 7,05] 0,9282	0,020 [-0,407; 0,446]
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	56,40 (23,68)	71/ 6	79,88 (16,602)	24,70 (1,94)	213	52,9 (24,66)	172/ 41	69,98 (18,995)	16,0 (1,21)	8,70 [4,30; 13,16] 0,0001	0,536 [0,264; 0,807]
p-Wert des Interaktionstests ^c :											0,0021	
a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate. Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i> ; 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												

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

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung des DLQI 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	
	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE)	Baseline		Woche		Veränderung Adjustierter MW(SE)	Adjustierte MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
Veränderung des DLQI												
Mittelschwer (Peak Pruritus NRS < 7)	29	12,10 (7,80)	27/ 2	3,66 (3,095)	-7,7 (0,76)	102	11,4 (6,32)	91/ 11	5,53 (4,350)	-5,70 (0,42)	-2,00 [-3,63; -0,33] 0,0184	-0,518 [-0,949; -0,088]
Schwer (Peak Pruritus NRS ≥ 7)	77	15,40 (6,97)	72/ 5	3,29 (4,035)	-12,5 (0,57)	213	16,2 (7,34)	173/ 40	7,71 (6,052)	-8,40 (0,36)	-4,10 [-5,42; -2,80] < 0,0001	-0,850 [-1,121; -0,579]
p-Wert des Interaktionstests ^c :											0,0116	
a: N = Anzahl beobachteter/imputierter Werte b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation. c: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate. Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use</i>) aus einem ANCOVA-Modell mit Baseline-Werten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten (bei CHRONOS: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline). Fehlende Werte wurden mit multipler Imputation in zwei Stufen (MCMC und Regressionsanalyse) basierend auf den tatsächlich vorhandenen Werten ergänzt. BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 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 (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.					
b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Schweregrad der Erkrankung [IGA 3 vs. IGA 4] zu Baseline).					
c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).					
d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.					
KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.					
BKGRD: Begleittherapie (Background); DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach PT Reaktion an der Injektionsstelle für das Merkmal Geschlecht (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
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (<i>All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use</i>). Fehlende Werte wurden mithilfe von <i>Last Observation Carried Forward</i> ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle. Analysiert mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen: Region und Gewicht zu Baseline).</p> <p>d: Analog zu b, ergänzt um Subgruppe, Behandlung nach Subgruppe als weitere Kovariate.</p> <p>KI für OR, RR und RD berechnet mit Normalverteilungsapproximation. OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Modell mit der Behandlung (Dupilumab vs. Placebo) als festem Effekt.</p> <p>BKGRD: Begleittherapie (<i>Background</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

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 4-94: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Zugehörige Quelle		
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
PRENSCHOOL	[114]	Clinicaltrials.gov [103] ICTRP [104] EU-CTR [105] AMIce [106]	[94, 95, 114]
CHRONOS	[113]	Clinicaltrials.gov [98] ICTRP [99, 100] EU-CTR [101] AMIce [102]	[33, 90-93, 107-113]

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 4-95: 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 4-96: 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 4-97: 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 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-99: 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 4-100: 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 4-101: 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 4-102: 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 4-103: 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 4-104: 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 4-105: 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 Monaten bis 5 Jahren wird im vorliegenden Nutzendossier basierend auf der Erwachsenenstudie CHRONOS sowie der Zulassungsstudie PRESCHOOL untersucht.

Da es sich bei der Zulassungsstudie PRESCHOOL 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 PRESCHOOL 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.

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, der Eltern, betreuenden Personen oder des behandelnden Arztes beruhen, ohne Verzerrung beurteilbar.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Zulassungsstudie PRESCHOOL 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 [10].

Die Daten aus der Erwachsenenstudie CHRONOS wurden bereits für die frühen Nutzenbewertungen von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren im Rahmen eines Evidenztransfers herangezogen, auf dieser Basis wurde ein Zusatznutzen ausgesprochen [17, 18]. Wie bei

Jugendlichen und Kindern von 6 bis 11 Jahren ist ein Evidenztransfer im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis auch bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren 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 PRESCHOOL 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 [9].

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 PRESCHOOL und dem Vergleich der Ergebnisse beider Studien zu Woche 16 gestützt (siehe 4.3.1.3.1). Auf Basis der Zulassungsstudie PRESCHOOL 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 4-106 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren 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 4-106: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe		Ableitung des Ausmaßes des Zusatz- nutzens
		PRENSCHOOL Woche 16	CHRONOS Woche 52	
Mortalität				
UE mit Todesfolge	OR	-	-	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	-	-	
	RD	-	-	
Morbidität				
EASI				
EASI 75	OR	10,00 [4,54; 22,05], < 0,0001	2,69 [1,68; 4,32], < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	3,44 [2,03; 5,85], < 0,0001	1,50 [1,26; 1,79], < 0,0001	
	RD	47,40 [34,22; 60,58], < 0,0001	23,47 [13,08; 33,86], < 0,0001	
EASI 90	OR	25,02 [4,36; 143,52], 0,0004	3,35 [2,10; 5,32], < 0,0001	
	RR	7,45 [1,80; 30,77], 0,0058	2,01 [1,56; 2,58], < 0,0001	
	RD	25,18 [14,95; 35,41], < 0,0001	27,42 [16,76; 38,09], < 0,0001	

Juckreiz - Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS			
Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS \geq 4 Punkte	OR	6,97 [3,18; 15,26], < 0,0001	3,74 [2,32; 6,02], < 0,0001
	RR	3,82 [2,13; 6,85], < 0,0001	1,94 [1,57; 2,40], < 0,0001
	RD	38,91 [25,68; 52,14], < 0,0001	31,60 [20,90; 42,29], < 0,0001
Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS)	MWD	-35,07 [-46,754; -23,393], < 0,0001	-27,0 [-36,79; -17,19] < 0,0001
	H ^g	-0,98 [-1,300; -0,651]	-0,684 [-0,932; -0,435]
Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS / Peak Pruritus NRS)	MWD	-2,42 [-3,100; -1,731], < 0,0001	-1,88 [-2,400; -1,351], < 0,0001
	H ^g	-1,13 [-1,451; -0,810]	-0,828 [-1,060; -0,596]
SCORAD			
SCORAD 75	OR	45,50 [5,09; 406,83], 0,0007	3,18 [1,91; 5,27], < 0,0001
	RR	21,02 [2,91; 151,99], 0,0028	2,28 [1,60; 3,24], < 0,0001
	RD	25,24 [15,43; 35,05], < 0,0001	21,17 [11,07; 31,26], < 0,0001
SCORAD 90	OR	7,22 [0,74; 70,42], 0,0891 ^a	1,90 [0,89; 4,06], 0,0969
	RR	6,67 [0,35; 127,0], 0,2071	1,74 [0,88; 3,42], 0,1092
	RD	3,61 [-0,40; 7,63], 0,0931	5,04 [-1,62; 11,70], 0,1030
POEM			
POEM \geq 6 Punkte	OR	4,24 [2,14; 8,40], < 0,0001	5,20 [2,88; 9,41], < 0,0001
	RR	1,84 [1,39; 2,43], < 0,0001	1,56 [1,37; 1,78], < 0,0001
	RD	32,93 [18,58; 47,27], < 0,0001	31,99 [23,29; 40,69], < 0,0001
Veränderung des POEM	MWD	-7,37 [-9,592; -5,156] < 0,0001	-7,0 [-8,51; -5,57], < 0,0001
	H ^g	-1,03 [-1,341; -0,721]	-1,077 [-1,302; -0,852]

Schlafstörungen			
VAS Schlafstörungen des SCORAD \geq 1,5 Punkte	OR	2,32 [1,14; 4,74], 0,0209	3,20 [1,67; 6,13] 0,0005
	RR	1,33 [1,00; 1,76], 0,0488	1,27 [1,12; 1,45], 0,0002
	RD	18,36 [3,86; 32,85], 0,0209	20,14 [10,89; 29,39], 0,0004
Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD	MWD	-2,29 [-3,185; -1,386], < 0,0001	-1,1 [-1,56; -0,69], < 0,0001
	H'g	-0,79 [-1,102; -0,480]	-0,591 [-0,820; -0,362]
Schlafqualität NRS \geq 1,5 Punkte	OR	0,27 [0,03; 2,82], 0,2712	NE
	RR	0,30 [0,03; 2,78], 0,2853	NE
	RD	-2,77 [-7,91; 2,37], 0,2545	NE
Veränderung der Schlafqualität NRS	MWD	0,87 [0,311; 1,433], 0,0023	NE
	H'g	0,52 [0,185; 0,850]	NE
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]
Hautschmerzen			
Skin Pain Score \geq 1,5 Punkte	OR	8,37 [3,78; 18,56], < 0,0001	NE
	RR	2,01 [1,48; 2,74], < 0,0001	NE
	RD	42,50 [28,98; 56,02], < 0,0001	NE
Veränderung des <i>Skin Pain Score</i>	MWD	-2,32 [-3,051; -1,584], < 0,0001	NE
	H'g	-1,04 [-1,370; -0,711]	NE

Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>CDLQI</i>				
(C)DLQI 0 oder 1	OR	1,30 [0,20; 8,64], 0,7827	3,69 [2,27; 6,01], < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,20 [0,22; 6,46], 0,8318	2,55 [1,84; 3,55], < 0,0001	
	RD	3,25 [-7,43; 13,93], 0,7849	25,63 [15,35; 35,90], < 0,0001	
(C)DLQI ≥ 6 Punkte	OR	5,34 [1,96; 14,56], 0,0014	2,51 [1,42; 4,45], 0,0016	
	RR	1,83 [1,16; 2,89], 0,0098	1,27 [1,12; 1,44], 0,0002	
	RD	36,62 [17,04; 56,20], 0,0008	17,61 [8,06; 27,17], 0,0013	
Veränderung des (C)DLQI	MWD	-5,43 [-7,931; -2,937], < 0,0001	-3,6 [-4,61; -2,55], < 0,0001	
	H'g	-0,95 [-1,390; -0,515]	-0,792 [-1,020; -0,564]	
IDQOL 0 oder 1	OR	11,00 [1,15; 105,08], 0,0376	NE	
	RR	7,98 [1,02; 62,36], 0,0477	NE	
	RD	17,01 [3,24; 30,77], 0,0195	NE	
IDQOL ≥ 6 Punkte	OR	7,00 [2,44; 20,07], 0,0004	NE	
	RR	2,69 [1,26; 5,75], 0,0114	NE	
	RD	45,05 [25,07; 65,03], 0,0002	NE	
Veränderung des IDQOL	MWD	-6,58 [-9,296; -3,872], < 0,0001	NE	
	H'g	-1,17 [-1,651; -0,687]	NE	
Sicherheit				
Gesamtrate aller UE	OR	0,61 [0,31; 1,21], 0,1535	1,31 [0,68; 2,53], 0,4226	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,86 [0,70; 1,06], 0,1529	1,04 [0,95; 1,13], 0,3958	
	RD	-10,50 [-24,78; 3,77], 0,1482	3,10 [-4,12; 10,33], 0,3990	
UE nach Schweregrad mild/moderat	OR	0,65 [0,33; 1,28], 0,2119	1,25 [0,73; 2,14], 0,4135	
	RR	0,87 [0,71; 1,08], 0,2111	1,05 [0,94; 1,17], 0,3936	

	RD	-9,22 [-23,60; 5,16], 0,2073	3,81 [-5,05; 12,67], 0,3984	
UE nach Schweregrad schwer	OR	0,17 [0,04; 0,80], 0,0256	0,91 [0,42; 2,01], 0,8210	
	RR	0,19 [0,04; 0,84], 0,0290	0,92 [0,45; 1,89], 0,8213	
	RD	-10,41 [-18,59; -2,23], 0,0130	-0,71 [-6,73; 5,32], 0,8177	
SUE	OR	0,12 [0,02; 0,88], 0,0373 ^a	0,71 [0,23; 2,16], 0,5406	
	RR	NE ^b	0,72 [0,24; 2,10], 0,5422	
	RD	NE ^b	-1,44 [-5,71; 2,83], 0,5068	
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,94 [0,06; 15,61], 0,9648	0,21 [0,05; 0,93], 0,0392	
	RR	0,94 [0,06; 15,08], 0,9648	0,23 [0,05; 0,96], 0,0431	
	RD	-0,08 [-3,53; 3,38], 0,9648	-6,12 [-10,02; -2,22], 0,0022	
<i>Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT</i>				
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	0,49 [0,16; 1,55], 0,2238	1,85 [1,10; 3,12], 0,0204	
	RR	0,52 [0,18; 1,50], 0,2263	1,63 [1,09; 2,43], 0,0176	
	RD	-5,51 [-14,33; 3,30], 0,2183	10,17 [0,96; 19,38], 0,0305	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	-	1,97 [1,01; 3,86], 0,0470	
	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	0,51 [0,21; 1,26], 0,1420	0,61 [0,31; 1,18], 0,1416	
	RR	0,56 [0,26; 1,22], 0,1448	0,65 [0,36; 1,17], 0,1492	
	RD	-8,39 [-19,48; 2,71], 0,1374	-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	

SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ^c	OR	0,46 [0,23; 0,94], 0,0325	0,36 [0,23; 0,57], < 0,0001
	RR	0,57 [0,34; 0,96], 0,0351	0,55 [0,41; 0,75], 0,0001
	RD	-15,42 [-29,26; -1,57], 0,0293	-24,29 [-34,49; -14,08], < 0,0001
PT: Dermatitis atopisch	OR	0,32 [0,15; 0,72], 0,0060	0,29 [0,17; 0,48], < 0,0001
	RR	0,41 [0,22; 0,79], 0,0074	0,43 [0,29; 0,63], < 0,0001
	RD	-18,80 [-31,56; -6,03], 0,0042	-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
	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
<p> -: Nicht aufgetreten a: <i>Peto-Odds-Ratio</i> b: Bei Berechnung des adjustierten RR und der adjustierten RD führt die Korrektur von Nullzellen (+0.5) zu nicht glaubwürdigen Effektschätzern. Aus diesem Grund wird nur das <i>Peto-Odds-Ratio</i> basierend auf Yusuf et al [11] dargestellt. c: Enthält das erkrankungsbezogene UE „atopische Dermatitis“ CDLQI: <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>; EASI: <i>Eczema Area and Severity Index</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; H²g: <i>Hedges' g</i>; IDQOL: <i>Infants' Dermatitis Quality of Life Index</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht ermittelt; NRS: Numerische Rating-Skala; OR: <i>Odds Ratio</i>; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: <i>SCORing Atopic Dermatitis</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

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 von 6 Monaten bis 5 Jahren. Hier zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten 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 von 6 Monaten bis 5 Jahren. Hier zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten 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 in beiden Studien nur vereinzelt 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 PRESCHOOL zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen zugunsten von Dupilumab. Zudem zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und dem PT Dermatitis atopisch statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Dupilumab (alle Effektschätzer). Diese Endpunkte sind der Kategorie nicht schwerer bzw. nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zuzuordnen. In der Gesamtschau wird kein Nutzen oder Schaden abgeleitet.

Subgruppenanalysen

Sowohl die in der Zulassungsstudie PRESCHOOL 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 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis zeigt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens mit einem **beträchtlichen Ausmaß** des Zusatznutzens. Die Anzahl und das Ausmaß der positiven Effekte, die in der Studie PRESCHOOL beobachtet werden können, spiegeln die positiven Effekte der Erwachsenenstudie CHRONOS wider.

In der Erwachsenenstudie CHRONOS zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dupilumab zu Woche 52 (siehe Tabelle 4-106). 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 positiven Effekte werden auch bei Kindern beobachtet und können auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen werden. In der Zulassungsstudie PRESCHOOL zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenso signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede zugunsten von Dupilumab bei Kindern (siehe Tabelle 4-106). In der Kategorie Morbidität bietet die Studie PRESCHOOL zusätzliche Daten für den Endpunkt Hautschmerzen. Auch in diesem patientenrelevanten Endpunkt zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Beim binären Wirksamkeitsendpunkt „CDLQI 0 oder 1“ der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind die Behandlungsunterschiede bei den Kindern nicht so groß wie bei den Erwachsenen, es zeigt sich jedoch ein numerischer Behandlungsvorteil für Dupilumab. Beim binären Wirksamkeitsendpunkt $CDLQI \geq 6$ Punkte sowie den binären Auswertungen des nur bei den Kindern unter 4 Jahren eingesetzten Fragebogens IDQOL zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte zeigt sich in der Gesamtschau weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen, bei den Kindern gibt es allerdings bei den schweren unerwünschten Ereignissen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Auswertung der in der Studie PRESCHOOL erhobenen Laborparameter unterstreicht zudem die hohe Sicherheit der Anwendung von Dupilumab bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren [94]. Die offene Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit von Dupilumab bei Kindern über einen langen Zeitraum [9, 12].

Insgesamt gibt es 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 [7] wurde durch den PDCO ein für die klinische Prüfung bei Kindern als adäquat betrachtetes Studienprogramm im PIP festgelegt [30]. 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 [9].

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 [10]. 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 PRESCHOOL 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. Dieser ist als **Hinweis** zu bewerten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Zulassungsstudie PRESCHOOL und Erwachsenenstudie CHRONOS auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder von 6 Monaten bis 5 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-010 Dupilumab zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren.
4. 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.
5. 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 Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
6. 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 Dermatitis.
7. 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: 06.02.2023]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:de:PDF>.
8. 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.
9. European Medicines Agency (EMA) (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. 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.
11. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985): Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*; 27(5):335-71.
 12. Paller AS, Siegfried EC, Xiao J, Prescilla R, Bansal A (2022): Efficacy and Safety of Dupilumab Treatment up to 1 Year in Infants and Preschool Children With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Poster. 2022 Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Louisville, KY, USA:November 10-4, 2022.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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: 08.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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 (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre). [Zugriff: 09.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_TrG.pdf.
 19. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, Kiedrowski V, et al. (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Jugendlichen [Zugriff: 06.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL2_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf.
 20. Augustin M, Hamelmann E, Kopp M, Nemat K, Ott H, Kiedrowski V, et al. (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Kindern. [Zugriff: 06.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL3_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf.

21. Augustin M, Werfel T, von Kiedrowski R (2021): Checkliste: Indikationsstellung zur Systemtherapie der Neurodermitis bei Erwachsenen [Zugriff: 06.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-027CL1_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2022-01.pdf.
22. 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.
23. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. (2022): European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36(9):1409-31.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2020): A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis - R668-AD-1539 Clinical Study Protocol.
28. 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.
29. 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: 06.02.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013_D_Dermatologische_Ges/013-0271_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2021-05.pdf.
30. 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>.
31. 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-Grundsätze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten->

- (Zentrale-Ethikkommission)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen.
32. 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.
 33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen), IQWiG-Berichte - Nr. 847. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf.
 34. 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>.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Ali F, Vyas J, Finlay AY (2020): Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*; 100(12):adv00161.
 44. Lewis-Jones S (2006): Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*; 60(8):984-92.

45. 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.
46. 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).
47. 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).
48. 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).
49. sanofi-aventis groupe (2022): Briefing Book for caregiver-reported and patient-reported outcome assessment in study R668-AD-15-39: Worst Scratch/Itch NRS; Skin Pain NRS; Sleep Quality NRS; Patient Oriented Eczema Measure (POEM); Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI); Infants' Dermatology Life Quality Index (IDQOL).
50. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, Simpson EL, Apfelbacher CJ, et al. (2022): The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 149(6):1899-911.
51. Reich A, Chatzigeorgidis 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.
52. 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.
53. Charman C, Williams H (2000): Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol*; 136(6):763-9.
54. 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.
55. Armstrong AW, Johnson MA, Lin S, Maverakis E, Fazel N, Liu FT (2015): Patient-centered, direct-access online care for management of atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*; 151(2):154-60.
56. Coutanceau C, Stalder JF (2014): Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology*; 229(3):248-55.
57. Ridd MJ, Gaunt DM, Guy RH, Redmond NM, Garfield K, Hollinghurst S, et al. (2018): Comparison of patient (POEM), observer (EASI, SASSAD, TIS) and corneometry measures of emollient effectiveness in children with eczema: findings from the COMET feasibility trial. *Br J Dermatol*; 179(2):362-70.

58. Zhong H, Deng X, Song Z, Darsow U, Chen W, Chen S, et al. (2015): Immunological changes after ASIT in AD allergen-specific immunotherapy and their potential correlation with clinical response in patients with atopic dermatitis sensitized to house dust mite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 29(7):1318-24.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Simpson EL, de Bruin-Weller M, Bansal A, Chen Z, Nelson L, Whalley D, et al. (2021): Definition of Clinically Meaningful Within-Patient Changes in POEM and CDLQI in Children 6 to 11 Years of Age with Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 11(4):1415-22.
66. 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.
67. Paller AS, Oliveira de Carvalho V, de Bruin-Weller M, Arduzzo LRF, Lin M, Pasmans S, et al. (2022): Disease and Family Burden of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Children aged <12 years from the PEDIatric STudy in Atopic Dermatitis (PEDISTAD) Observational Study. 21st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Dermatology (ESPD2022); Hybrid meeting; Munich, Germany: May 20–2, 2022.
68. 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.
69. Shikhar 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.
70. Cheng BT, Paller AS, Griffith JW, Silverberg JI, Fishbein AB (2022): Burden and characteristics of skin pain among children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 10(4):1104-6 e1.

71. Stander S, Simpson EL, Guttman-Yassky E, Thyssen JP, Kabashima K, Ball SG, et al. (2020): Clinical Relevance of Skin Pain in Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol*; 19(10):921-6.
72. Huet F, Shourick J, Seite S, Taieb C, Misery L (2020): Pain in Atopic Dermatitis: An Online Population-based Survey. *Acta Derm Venereol*; 100(14):adv00198.
73. Pojawa-Golab M, Reich A (2020): Skin Pain in Patients with Atopic Dermatitis or Psoriasis: A Web-based Survey. *Acta Derm Venereol*; 100(16):adv00258.
74. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2019): Pain Is a Common and Burdensome Symptom of Atopic Dermatitis in United States Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 7(8):2699-706 e7.
75. Silverberg JI, DeLozier A, Sun L, Thyssen JP, Kim B, Yosipovitch G, et al. (2021): Psychometric properties of the itch numeric rating scale, skin pain numeric rating scale, and atopic dermatitis sleep scale in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Health and quality of life outcomes*; 19(1):247.
76. 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.
77. 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.
78. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ (2001): The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol*; 144(1):104-10.
79. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, Spuls PI, Gerbens LAA, et al. (2021): Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting. *Br J Dermatol*; 185(1):139-46.
80. Heintz 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.
81. 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.
82. Lewis V, Finlay AY (2004): 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*; 9(2):169-80.
83. 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.
84. Basra MK, Gada V, Ungaro S, Finlay AY, Salek SM (2013): Infants' Dermatitis Quality of Life Index: a decade of experience of validation and clinical application. *Br J Dermatol*; 169(4):760-8.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 23.08.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
90. 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.
91. 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.
92. Merola JF, Sidbury R, Wollenberg A, Chen Z, Zhang A, Shumel B, et al. (2021): Dupilumab prevents flares in adults with moderate to severe atopic dermatitis in a 52-week randomized controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*; 84(2):495-7.
93. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Chen Z, Zhang A, Shumel B (2022): Dupilumab with Topical Corticosteroids Provides Rapid and Sustained Improvement in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Across Anatomic Regions Over 52 Weeks. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 12(1):223-31.
94. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Gonzalez ME, et al. (2023): Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs*; 25(1):67-77.
95. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. (2022): Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 400(10356):908-19.
96. Silverberg JI, Simpson EL, Boguniewicz M, De Bruin-Weller MS, Foley P, Kataoka Y, et al. (2021): Dupilumab Provides Rapid and Sustained Clinically Meaningful Responses in Adults with Moderate-to-severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*; 101(11):adv00585.
97. Thomson J, Wernham AGH, Williams HC (2018): Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. *Br J Dermatol*; 178(4):897-902.
98. 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: 26.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986>
99. 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: 26.01.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986>
100. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2014): R668-AD-1224 2013-003254-24-DE - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - Who Ictrp (EUCTR2013-003254-24-CZ). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-CZ>
101. 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: 26.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24
102. 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: 26.01.2023]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
103. Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1539 2016-000955-28 (EudraCT Number) - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 Months to < 6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03346434). Stand des Eintrags: 28.07.2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434>
104. Regeneron Pharmaceuticals (2017): A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 Months to < 6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03346434). Stand des Eintrags: 15.08.2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346434>
105. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (2017): R668-AD-1539 - A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to- severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-000955-28). [Zugriff: 26.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28
106. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2016): R668-AD-1539 - A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis - ClinicalTrials.gov (2016-000955-28). [Zugriff: 26.01.2023]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
107. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dupilumab (Dupixent®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis), IQWiG-Berichte - Nr. 601. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf

109. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Dupilumab (Dupixent®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 C. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3302/2019-08-28_Modul4C_Dupilumab.pdf.
110. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Addendum zum Auftrag A19-75 - Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen), IQWiG-Berichte - Nr. 874. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3411/2020-02-20_Addendum-IQWiG_Dupilumab_nAWG_D-483.pdf.
111. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020): Dupilumab (Dupixent®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 E. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4354/2020-12-16_Modul4E_Dupilumab.pdf.
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre), IQWiG-Berichte - Nr. 1088. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab.pdf.
113. 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).
114. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2021): A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to-severe atopic dermatitis - R668-AD-1539 - Part B -Clinical Study Report.

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	27.01.2023	
Zeitsegment	1974 bis 26. Januar 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [32] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	178496
2	exp neurodermatitis/	3222
3	exp eczema/	35088
4	neurodermatit*.mp.	2774
5	dermatit*.mp.	153426
6	eczema.mp.	47496
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	22
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	208082
9	dupilumab.mp.	5339
10	exp dupilumab/	5118
11	dupixent.mp.	179
12	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	36
13	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	27
14	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13	5349
15	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	2172529
16	8 AND 14 AND 15	696

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.01.2023	
Zeitsegment	1946 bis 26. Januar 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [32] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dermatitis/	113777
2	exp neurodermatitis/	1597
3	exp eczema/	12535
4	neurodermatit*.mp.	1807
5	dermatit*.mp.	103852
6	eczema.mp.	24369
7	(besnier* prurig* OR prurig* besnier*).mp.	68
8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	143214
9	dupilumab.mp.	2103
10	dupixent.mp.	57
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	2106
14	randomi#ed controlled trial.pt. OR randomi#ed.mp. OR placebo.mp.	1108434
15	8 AND 13 AND 14	177

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.01.2023	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp dermatitis/	4471
#2	exp neurodermatitis/	71
#3	exp eczema/	1220
#4	Neurodermatit*	5882
#5	dermatit*	9723
#6	eczema	4310
#7	(besnier* prurig* or prurig* besnier*)	19
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	11886
#9	dupilumab	822
#10	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668)	18
#11	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893)	1694
#12	Dupixent	22
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2530
#14	#8 AND #13	487

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	25.01.2023 (Advanced Search)
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent [Other Terms]
Treffer	157
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.01.2023
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent
Treffer	222
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	25.01.2023
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent
Treffer	518 (252 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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-108 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien der Studienregistersuche – Suche nach RCT

Num-mer	Studien-bezeichnung	Studienbeschreibung	Aus-schluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277769	A6
2	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02407756). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407756	A3
3	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986	E
4	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01639040	A6

5	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02647086	A3
6	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: 02.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04033367	A6
7	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - ClinicalTrials.gov (NCT03411837). Stand des Eintrags: 12.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03411837	A5
8	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: 02.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04256759	A1
9	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: 23.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04512339	A1
10	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01859988	A6
11	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilumab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03667014). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03667014	A3
12	NCT03293030	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03293030). Stand des Eintrags: 11.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293030	A3

13	NCT05268107	University of Michigan (2022): HUM00201405/Derm 759 - Ethnic Differences in Mechanisms of Action of Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT05268107). Stand des Eintrags: 23.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05268107	A5
14	NCT04596189	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (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: 14.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04596189	A1
15	NCT05246267	Montefiore Medical Center (2022): 2021-13161 - Dupilumab Treatment Effects in an Ethnically Diverse Population With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP) - ClinicalTrials.gov (NCT05246267). Stand des Eintrags: 25.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05246267	A1
16	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01548404	A6
17	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: 15.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03886493	A1
18	NCT04988022	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2021): GCO 20-3159 - Defining Reversal of Keloid Lesions by Th2 Targeting With Dupilumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04988022). Stand des Eintrags: 18.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04988022	A1
19	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01385657). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01385657	A2
20	NCT04550962	Sanofi (2020): OBS16688 - PRospEctiVe charactErization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reaL World Setting - ClinicalTrials.gov (NCT04550962). Stand des Eintrags: 18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04550962	A1

21	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: 05.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03675022	A1
22	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 Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442256	A1
23	NCT05042258	Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago (2021): 2021-4161 - Using Dupilumab to Improve Circadian Function, Sleep and Pruritus in Children With Moderate/Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05042258). Stand des Eintrags: 20.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05042258	A5
24	NCT05094570	University of Virginia (2021): HSR210309 - Interleukin-4/Ralpha Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus Aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP) - ClinicalTrials.gov (NCT05094570). Stand des Eintrags: 27.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05094570	A1
25	NCT05285839	Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey (2022): ETC01 - Single Center, Pilot Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Dupilumab in Combination With Narrowband UVB (nUVB) Phototherapy in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05285839). Stand des Eintrags: 18.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05285839	A5
26	NCT04959448	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-cSNP-2072 EUPAS41656 (Other Identifier: ENCePP) - Assessing Long-Term Outcomes of DUPIXENT® Treatment in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (AROMA) - ClinicalTrials.gov (NCT04959448). Stand des Eintrags: 13.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04959448	A1
27	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912468	A1
28	NCT04287621	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AS-1885 EUPAS41963 (Other Identifier: ENCePP) - Registry of Asthma Patients Initiating DUPIXENT® (RAPID) - ClinicalTrials.gov (NCT04287621). Stand des Eintrags:	A5

		17.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287621	
29	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: 02.02.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A3
30	NCT05347771	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2022): DAIT CAUSE-01 - Prevention of Asthma Exacerbations Using Dupilumab in Urban Children and Adolescents (PANDA) (CAUSE-01) - ClinicalTrials.gov (NCT05347771). Stand des Eintrags: 06.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05347771	A1
31	NCT05031455	Scripps Clinic (2021): SHUCSD06242020 - Mechanisms of Dupilumab in AERD - Effects on Aspirin Hypersensitivity Response, With a Focus on Innate Type 2 Inflammatory Responses - ClinicalTrials.gov (NCT05031455). Stand des Eintrags: 02.09.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05031455	A1
32	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03992417). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992417	A5
33	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 U19AI117673 (U.S. NIH Grant/Contract) NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 (Other Identifier: DAIT NIAID) - Effect of Dupilumab (Anti-IL4R α) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - ClinicalTrials.gov (NCT03389893). Stand des Eintrags: 04.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03389893	A6
34	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01312961	A1
35	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	A1

		Eintrags: 13.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03359356	
36	NCT05128383	Beth Israel Deaconess Medical Center (2021): 2021P000648 - An Open-label Proof of Concept Study Regarding the Efficacy and Safety of Dupilumab in the Treatment of Keloids - ClinicalTrials.gov (NCT05128383). Stand des Eintrags: 07.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05128383	A1
37	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03428646). Stand des Eintrags: 14.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03428646	A5
38	NCT05331755	Gert-Jan Braunstahl (2022): SGZ-2021-13401 - Real Life Experience Survey of Dupilumab in the Netherlands - ClinicalTrials.gov (NCT05331755). Stand des Eintrags: 22.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05331755	A5
39	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: 19.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793608	A1
40	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: 13.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04362501	A1
41	NCT04600362	Technical University of Munich (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: 16.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04600362	A1
42	NCT04287608	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1884 - Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENT® Treatment for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04287608). Stand des Eintrags: 11.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287608	A5
43	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:	A1

		26.11.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04296864	
44	NCT05526521	Sanofi (2022): PKM16982 U1111-1266-5669 (Registry Identifier: ICTRP) 2022-000260-22 (EudraCT Number) - A Multi-center, Single-arm Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Dupilumab in Male and Female Participants >=2 Years to <12 Years of Age With Uncontrolled Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) or Chronic Inducible Cold Urticaria (CICU) - ClinicalTrials.gov (NCT05526521). Stand des Eintrags: 18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05526521	A1
45	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: 02.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04358224	A5
46	NCT04502966	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2020): DAIT ITN084AD NIAID CRMS ID#: 38629 (Other Identifier: DAIT NIAID) 2018-003456-20 (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: 07.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04502966	A1
47	NCT05624112	Sanofi (2022): LPS17250 U1111-1272-6687 (Registry Identifier: ICTRP) - Open-label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Chinese Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05624112). Stand des Eintrags: 28.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05624112	A5
48	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 U01AI143514 (U.S. NIH Grant/Contract) - Effect of IL-4R α R576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Asthma, a Genotype-stratified, Randomized, Placebo- Controlled Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03694158). Stand des Eintrags: 06.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694158	A1
49	NCT04022447	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: a Cohort Study From a Nationwide Early Access - ClinicalTrials.gov (NCT04022447). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04022447	A1
50	NCT05649579	Peking University First Hospital (2022): 2022Y446 - Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Bullous Pemphigoid: a Multicenter Retrospective Study - ClinicalTrials.gov (NCT05649579). Stand des Eintrags: 14.12.2022. [Zugriff:	A1

		25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05649579	
51	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: 28.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949311	A5
52	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: 29.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462055	A4
53	NCT04869436	Lawson Health Research Institute (2021): 3618 - The 'Real World' Olfactory Outcomes Treating Nasal Polyposis With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT04869436). Stand des Eintrags: 23.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04869436	A1
54	NCT05680298	Sanofi (2022): LPS17244 U1111-1272-6639 (Registry Identifier: ICTRP) - Open-label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Chinese Pediatric Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05680298). Stand des Eintrags: 11.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05680298	A5
55	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: 03.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04200755	A1
56	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03558997	A1
57	NCT05649098	Northwestern University (2022): 2023-5803 - Repurposing Dupilumab for Management of Pruritic Genetic Inflammatory Skin Disorders: a Single-Site Pilot Study - ClinicalTrials.gov (NCT05649098). Stand des Eintrags: 11.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05649098	A5
58	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	A1

		Cow's Milk Allergy - ClinicalTrials.gov (NCT04148352). Stand des Eintrags: 29.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04148352	
59	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03595488	A1
60	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04520308	A5
61	NCT05203380	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R668-AD-2024 - Neuropsychologic Assessments of Dupilumab-Treated Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05203380). Stand des Eintrags: 13.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05203380	A5
62	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03112577	A1
63	NCT04276623	UMC Utrecht (2020): 18/537 - Identifying Atopic Dermatitis Patients at Risk for Developing Conjunctivitis During Dupilumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04276623). Stand des Eintrags: 12.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04276623	A5
64	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: 21.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04203797	A1
65	NCT05590585	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R668-AD-2217 - An Open-Label Single-Arm Study of Dupilumab in Adolescent and Adult Skin of Color Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT05590585). Stand des Eintrags: 21.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05590585	A5
66	NCT05013450	Thomas Marron (2021): STUDY-21-00907 - A Phase 1b/2 Trial of Dupilumab Given in Conjunction With PD-1 or PD-L1	A1

		Blockade in the Treatment of Relapsed/Refractory Metastatic NSCLC - ClinicalTrials.gov (NCT05013450). Stand des Eintrags: 23.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05013450	
67	NCT05529784	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2022): 0034704/21 - Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Severe Uncontrolled CRSwNP: a Multicentre Observational Real-life Study (DUPIREAL) - ClinicalTrials.gov (NCT05529784). Stand des Eintrags: 09.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05529784	A1
68	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): NONE - Dupilumab Compassionate Use Study - ClinicalTrials.gov (NCT03020810). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03020810	A1
69	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: 28.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03912259	A6
70	NCT05551793	Emma Guttman (2022): STUDY-22-01021 - Dupilumab in the Treatment of Alopecia Areata Patients With an Atopic Background and/or High IgE - ClinicalTrials.gov (NCT05551793). Stand des Eintrags: 23.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05551793	A1
71	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: 29.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04173442	A5
72	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379052	A1
73	NCT05070663	Sanofi (2021): OBS17083 U1111-1256-9593 (Registry Identifier: ICTRP) - National, Multicentre, Non-interventional, Prospective and Retrospective Study in Adolescent Patients With Severe Uncontrolled Asthma Starting Treatment With Dupilumab (Dupixent®) - ClinicalTrials.gov (NCT05070663). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05070663	A1

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

74	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: 13.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682770	A1
75	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: 28.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02134028	A1
76	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2020-0798 - 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: 21.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03678545	A1
77	NCT05642208	Nantes University Hospital (2022): RC22_0378 - Dupilumab Step-down Strategy to Maintain Remission in Adult and Adolescents Patients With Atopic Dermatitis: a Non-inferiority Randomized Trial - ClinicalTrials.gov (NCT05642208). Stand des Eintrags: 12.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05642208	A2
78	NCT04456673	Sanofi (2020): EFC15805 2018-001954-91 (EudraCT Number) U1111-1211-8837 (Registry Identifier: ICTRP) - 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: 21.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04456673	A1
79	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: 17.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442269	A1
80	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:	A6

		25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277743	
81	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: 12.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03930732	A1
82	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460	A1
83	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210780	A6
84	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: 28.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633617	A1
85	NCT04998604	Sanofi (2021): LPS16747 2021-000829-27 (EudraCT Number) U1111-1255-4713 (Registry Identifier: ICTRP) - A Randomized, Double-blind, Head-to-head Comparison of Dupilumab Versus Omalizumab in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) and Comorbid Asthma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04998604). Stand des Eintrags: 18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04998604	A1
86	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 ≥ 6 Months to < 18 Years of Age With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02612454). Stand des Eintrags: 27.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454	A5
87	NCT05049122	Sanofi (2021): LPS16872 - A Single-arm, 52 Weeks, Phase 4 Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP) Who Are Not Adequately Controlled With Existing Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT05049122). Stand des	A1

		Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05049122	
88	NCT04502862	Sanofi (2020): LPS16677 2020-001217-20 (EudraCT Number) U1111-1249-6054 (Registry Identifier: ICTRP) - 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: 21.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04502862	A1
89	NCT04678856	Sanofi (2020): EFC16723 2020-003117-35 (EudraCT Number) U1111-1246-7522 (Registry Identifier: ICTRP) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-part Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Uncontrolled, Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyposis (CRSsNP) - ClinicalTrials.gov (NCT04678856). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04678856	A1
90	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: 15.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04430179	A1
91	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: 17.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04206553	A1
92	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: 19.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04394351	A1
93	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: 20.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884842	A1
94	NCT04684524	Sanofi (2020): EFC16724 2020-002999-12 (EudraCT Number) U1111-1246-7549 (Registry Identifier: ICTRP) - A Randomized Double-blind Placebo-controlled Parallel Group Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) - ClinicalTrials.gov (NCT04684524). Stand des Eintrags:	A1

		18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04684524	
95	NCT04743791	Sally E. Wenzel MD (2021): STUDY20020131 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study Designed to Assess the Change in Mucociliary Clearance After 12 Weeks of Treatment With Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04743791). Stand des Eintrags: 04.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04743791	A6
96	NCT04823130	Sanofi (2021): LPS16763 2020-003542-36 (EudraCT Number) U1111-1251-5658 (Other Identifier: UTN) - A Multi-center, Exploratory Study to Assess Dupilumab Effect on Pruritus Neuro-mechanisms in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04823130). Stand des Eintrags: 15.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04823130	A5
97	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03935971). Stand des Eintrags: 13.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03935971	A1
98	NCT05601882	AbbVie (2022): M23-696 2022-002482-15 (EudraCT Number) - A Phase 3b/4 Randomized, Open-label, Efficacy Assessor Blinded Study, Comparing the Safety and Assessor Blinded Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Level-Up) - ClinicalTrials.gov (NCT05601882). Stand des Eintrags: 18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05601882	A6
99	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: 13.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04417894	A1
100	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1539 2016-000955-28 (EudraCT Number) - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 Months to < 6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03346434). Stand des Eintrags: 28.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434	E
101	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-01 2017-004458-41 (EudraCT Number) - 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	A1

		Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. - ClinicalTrials.gov (NCT03749135). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749135	
102	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: 01.11.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03736967	A2
103	NCT05545072	Emory University (2022): STUDY00000090 - A Randomized, 52-week Treatment Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week After Endoscopic Sinus Surgery in Patients With Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroid Spray - ClinicalTrials.gov (NCT05545072). Stand des Eintrags: 17.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05545072	A1
104	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: 05.09.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04244006	A1
105	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755649	A6
106	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898454	A1
107	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: 05.10.2022. [Zugriff:	A1

		25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03560466	
108	NCT03620747	Sanofi (2018): LPS15023 2017-002134-23 (EudraCT Number) U1111-1196-5369 (Other Identifier: UTN) - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03620747). Stand des Eintrags: 04.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620747	A1
109	NCT04718870	Sanofi (2021): LPS16764 2020-001518-40 (EudraCT Number) U1111-1255-4378 (Other Identifier: UTN) - Open-label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Pediatric Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04718870). Stand des Eintrags: 13.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04718870	A5
110	NCT04447417	Sanofi (2020): LPS15991 U1111-1244-1409 (Other Identifier: UTN) 2020-000314-15 (EudraCT Number) - 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: 22.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04447417	A5
111	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01979016). Stand des Eintrags: 18.03.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01979016	A6
112	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: 05.09.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03861455	A1
113	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-02 2017-001262-25 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof of Concept, 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: 13.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749148	A1
114	NCT02948959	Sanofi (2016): EFC14153 2016-001607-23 (EudraCT Number) U1111-1179-4851 (Other Identifier: UTN) - A Randomized,	A1

		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: 28.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02948959	
115	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: 08.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04345367	A2
116	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01920893	A1
117	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02395133	A3
118	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 ≥ 12 to <18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03054428). Stand des Eintrags: 23.07.2019. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054428	A6
119	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 (Other Identifier: UTN) 2022-002375-11 (EudraCT Number) - 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: 28.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03782532	A1
120	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	A1

		Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02573233). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573233	
121	NCT04678882	Sanofi (2020): EFC16823 2020-002601-26 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Dupilumab Compared to Placebo in Japanese Patients With Atopic Dermatitis Aged 6 Months to <18 Years Whose Disease is Not Adequately Controlled With Existing Therapies - ClinicalTrials.gov (NCT04678882). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04678882	A2
122	NCT05097287	Sanofi (2021): LPS16676 2021-003903-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Assessing the Long-term Effect of Dupilumab on Prevention of Lung Function Decline in Patients With Uncontrolled Moderate to Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT05097287). Stand des Eintrags: 18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05097287	A4
123	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050151	A6
124	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1652 2016-004997-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥ 6 Years to <12 Years of Age, With Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03345914). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03345914	A6
125	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: 10.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04400318	A1
126	NCT04681729	Sanofi (2020): EFC16720 2020-003756-33 (EudraCT Number) U1111-1246-6913 (Registry Identifier: ICTRP) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel-group Study of Dupilumab in Patients With Chronic Inducible Cold Urticaria Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1-antihistamine Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04681729). Stand des Eintrags: 18.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04681729	A1

127	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02528214	A1
128	NCT04183335	Sanofi (2019): EFC16459 2019-003774-41 (EudraCT Number) U1111-1241-8153 (Registry Identifier: ICTRP) - 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 (NCT04183335). Stand des Eintrags: 12.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04183335	A1
129	NCT05247866	Children's Hospital of Philadelphia (2021): 21-019416 - Efficacy of Dupilumab on Facilitated Food Introduction in Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT05247866). Stand des Eintrags: 26.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05247866	A1
130	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04066998	A4
131	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: 21.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04202679	A1
132	NCT05442645	Sanofi (2022): OBS17337 U1111-1269-6392 (Registry Identifier: ICTRP) - Observational Study of Atopic Dermatitis Patients Treated With Dupilumab in Taiwan - ClinicalTrials.gov (NCT05442645). Stand des Eintrags: 27.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05442645	A5
133	NCT05263206	Sanofi (2022): EFC16973 U1111-1253-9888 (Registry Identifier: ICTRP) 2021-004315-76 (EudraCT Number) - Master Protocol of Two Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients With Chronic Pruritus of Unknown Origin (CPUO) - ClinicalTrials.gov (NCT05263206). Stand des Eintrags:	A1

		18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05263206	
134	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414854	A1
135	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 β_2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03387852). Stand des Eintrags: 14.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387852	A1
136	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: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01854047	A1
137	NCT05036733	University of Michigan (2021): HUM00196809 - Effects of IL-4R-alpha Inhibition (Dupixent) Inhibition On The Respiratory Microbiome And Immunologic Correlates In Patients With Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT05036733). Stand des Eintrags: 04.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05036733	A1
138	NCT04180488	Sanofi (2019): EFC16461 2019-003775-19 (EudraCT Number) U1111-1241-8208 (Registry Identifier: ICTRP) - Master Protocol of Three Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center, Parallel-group Studies of Dupilumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine Treatment in Patients naïve to Omalizumab and in Patients Who Are Intolerant or Incomplete Responders to Omalizumab - ClinicalTrials.gov (NCT04180488). Stand des Eintrags: 21.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04180488	A1
139	NCT05214326	Sanofi (2021): OBS17399 U1111-1269-6618 (Registry Identifier: ICTRP) - A Real-World Study to Assess the Disease Control of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Patients Receiving Dupilumab Therapy, With Atopic Dermatitis Control Tool in Gulf Countries - ClinicalTrials.gov (NCT05214326). Stand des Eintrags: 19.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05214326	A5

140	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: 19.01.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	A6
141	NCT05602207	Innovaderm Research Inc. (2022): Inno-6050 - Clinical and Molecular Effects of Abrocitinib in Subjects With Atopic Dermatitis With an Unsatisfactory Response or Facial Erythema After Treatment With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT05602207). Stand des Eintrags: 07.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05602207	A1
142	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: 05.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04306965	A2
143	NCT05369403	Eli Lilly and Company (2022): 18499 J2T-MC-KGBO (Other Identifier: Eli Lilly and Company) - An Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Previously Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT05369403). Stand des Eintrags: 18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05369403	A2
144	NCT05694884	Aslan Pharmaceuticals (2023): ASLAN004-004 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Eblasakimab in Male or Female Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients Previously Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT05694884). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05694884	A2
145	NCT05098821	Charite University, Berlin, Germany (2021): PRI-ADD - Pattern Recognition of Immune Cells in Atopic Dermatitis Patients Receiving Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT05098821). Stand des Eintrags: 28.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05098821	A5
146	NCT05394792	AbbVie (2022): P23-106 - CANadian Effectiveness of UPadacitinib in Adult Moderate-to-severe aTopic derMatitis Patients Who Are Inadequate Responders to Dupilumab or diScontinuing Dupilumab Due to safEty/Tolerability Reasons: The CAN UpTIMISE Study - ClinicalTrials.gov	A2

		(NCT05394792). Stand des Eintrags: 18.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05394792	
147	NCT04776694	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-Dupilumab - Compassionate Use of Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT04776694). Stand des Eintrags: 29.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04776694	A1
148	NCT05265234	OptiSkin Medical (2021): OPTI-003 - Monitoring Response to Therapy in Atopic Dermatitis Patients Treated With Dupilumab Using Noninvasive Reflectance Confocal Microscopy and Optical Coherence Tomography - ClinicalTrials.gov (NCT05265234). Stand des Eintrags: 03.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05265234	A5
149	NCT04920916	University of Virginia (2021): HSR210184 - Safety and Efficacy of the Treatment of Hospitalized Patients With COVID 19 Infection With an Inhibitor of IL-4 and IL-13 Signaling: A Phase IIa Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04920916). Stand des Eintrags: 11.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04920916	A1
150	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: 21.02.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03936335	A5
151	NCT04878770	Erasmus Medical Center (2021): MEC-2019-0568 2019-003247-30 (EudraCT Number) - Use of the NMF Biomarker as Predictive Diagnostic for Effective Use of Cyclosporine and Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04878770). Stand des Eintrags: 18.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04878770	A2
152	NCT05478824	Duke University (2022): Pro00107990 R668-AS-2198 (Other Grant/Funding Number: Regeneron) - The Effects of Dupilumab on Asthma Outcomes and IL-13R α 2 Signaling in Airway Epithelial Cells in Allergic Asthma With Comorbid BMI \geq 30 - ClinicalTrials.gov (NCT05478824). Stand des Eintrags: 15.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05478824	A1
153	NCT05527964	Sanofi (2022): OBS17350 U1111-1279-3216 (Registry Identifier: ICTRP) - The Influence of Specific Targeted Therapy on Subject and Family Quality of Life, Anxiety, Depression and Sleep Quality in Patients With Severe Refractory Atopic Dermatitis in the Czech Republic - ClinicalTrials.gov (NCT05527964). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05527964	A5

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

154	NCT05099315	Charite University, Berlin, Germany (2021): Microbiome and AD - Identification of Skin-associated Microbiota in Atopic Dermatitis Patients Undergoing Systemic Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT05099315). Stand des Eintrags: 29.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05099315	A5
155	NCT04895423	National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation (2021): 04532781 - Evaluation of the Effectiveness and Safety of Immunosuppressive and Biological Therapy of Atopic Dermatitis in Childhood - ClinicalTrials.gov (NCT04895423). Stand des Eintrags: 20.05.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04895423	A5
156	NCT05270278	Value Outcomes Ltd. (2022): eNOSE D3250L00044 (Other Identifier: AstraZeneca plc) - Characteristics of Type 2- High Inflammatory Endotype of Asthma Using New Biomarkers From Peripheral Blood and Exhaled Air and Its Effect on the Outcome of Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT05270278). Stand des Eintrags: 17.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05270278	A1
157	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: 25.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A5
EU-CTR			
158	2017-003317-25	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): LTS14424 - One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study - EU-CTR (2017-003317-25). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A1
159	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001543-30	A2
160	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest) - EU-CTR (2014-004940-36). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	A1

161	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000844-25	A1
162	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2016): LTS12551 - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - EU-CTR (2013-003856-19). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A1
163	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	A1
164	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-LTS12551 Clinical Trial - EU-CTR (2017-002134-23). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A1
165	2016-001607-23	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2017): EFC14153 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age with Uncontrolled Persistent Asthma - EU-CTR (2016-001607-23). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	A1
166	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - EU-CTR (2013-000856-16). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	A1
167	2017-003289-29	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): ACT15102 - SAR440340/REGN3500 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Asthma who are not well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) plus Long-acting β_2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - EU-CTR (2017-003289-29). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	A1

168	2019-003775-19	Sanofi-aventis Recherche & Développement (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 naïve to omalizumab and in patients who are intolerant or incomplete responders to omalizumab - EU-CTR (2019-003775-19). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003775-19	A1
169	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-001262-25). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001262-25	A1
170	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002619-24	A1
171	2020-001217-20	Sanofi Aventis Recherche & Développement (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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001217-20	A1
172	2020-003756-33	Sanofi-aventis recherche et développement (2020): EFC16720 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study of dupilumab in patients with chronic inducible cold urticaria who remain symptomatic despite the use of H1-antihistamine treatment - EU-CTR (2020-003756-33). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003756-33	A1
173	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1
174	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	A1

		Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - EU-CTR (2015-001314-10). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	
175	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003520-20	A1
176	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - EU-CTR (2021-000829-27). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000829-27	A1
177	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 - EU-CTR (2019-001220-35). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001220-35	A1
178	2018-001954-91	Sanofi-aventis Recherche & Développement (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 - EU-CTR (2018-001954-91). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001954-91	A1
179	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004647-74	A1
180	2019-003801-90	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2020): 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90	A1
181	2019-003088-22	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2020): R668-AD-1924 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,	A1

		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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003088-22	
182	2020-003117-35	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2020): EFC16723 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-part study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled, chronic rhinosinusitis without nasal polyposis (CRSsNP) - EU-CTR (2020-003117-35). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003117-35	A1
183	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1
184	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1
185	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 Exercise Capacity in Patients with Moderate-to-Severe Asthma - EU-CTR (2019-002742-20). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002742-20	A1
186	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2019): EFC15804 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation - EU-CTR (2018-001953-28). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28	A1
187	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-004458-41). [Zugriff: 25.01.2023]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004458-41	
188	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001561-32	A1
189	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis - EU-CTR (2013-001803-35). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1
190	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003078-24	A1
191	2020-001518-40	Sanofi Aventis Recherche & Développement (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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001518-40	A5
192	2020-000314-15	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2021): LPS15991 - Open label exploratory study to evaluate the effect of dupilumab on skin barrier function in patients with moderate to severe atopic dermatitis - EU-CTR (2020-000314-15). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000314-15	A5
193	2019-003774-41	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): EFC16459 - 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 (2019-003774-41). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003774-41	A1
194	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:	A6

		25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004705-26	
195	2020-003542-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2020): LPS16763 - A multi-center, exploratory study to assess dupilumab effect on pruritus neuro-mechanisms in patients with atopic dermatitis - EU-CTR (2020-003542-36). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003542-36	A5
196	2019-004889-18	Medical University of Vienna (2022): 1.3 - -A single-center prospective pilot study - EU-CTR (2019-004889-18). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004889-18	A5
197	2021-004315-76	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE E DEVELOPPEMENT (2021): EFC16973 - Master protocol of two randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter, parallel group studies to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in adult patients with chronic pruritus of unknown origin (CPUO) - EU-CTR (2021-004315-76). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004315-76	A1
198	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 months to < 18 years of age with atopic dermatitis - EU-CTR (2015-001396-40). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	A5
199	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A5
200	2021-003903-16	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LPS16676 - A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled Study Assessing the Long-term Effect of Dupilumab on Prevention of Lung Function Decline in Patients with Uncontrolled Moderate to Severe Asthma - EU-CTR (2021-003903-16). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003903-16	A1
201	2022-002482-15	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) (2022): M23-696 - A Phase 3b/4 Randomized, Open-label, Efficacy Assessor Blinded Study, Comparing the Safety and Assessor Blinded Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Level-Up) - EU-CTR (2022-002482-15). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002482-15	A6

202	2022-002375-11	Sanofi-aventis recherche & développement (2022): EFC13995 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma - EU-CTR (2022-002375-11). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002375-11	A1
203	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1539 - A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with moderate-to- severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-000955-28). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	E
204	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	A6
205	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A3
206	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, ≥ 6 years to < 12 years of age, with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-004997-16). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A6
207	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002036-90	A1
208	2020-002587-31	Janssen-Cilag International NV (2020): 77474462ADM2001 - A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-comparator-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bermekimab (JNJ-77474462) for the Treatment of Participants with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2020-002587-31). [Zugriff: 25.01.2023].	A3

		URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002587-31	
209	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003456-20	A1
210	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis - EU-CTR (2014-003263-37). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A5
211	2019-003162-41	Technische Universität München, Fakultät für Medizin (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 - EU-CTR (2019-003162-41). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003162-41	A1
212	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	A5
213	2020-001257-51	Rigshospitalet (2020): 220322020 - A multicenter parallel-group open randomized clinical trial - EU-CTR (2020-001257-51). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001257-51	A1
214	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	E
215	2004-004434-14	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2005): FFR103184 - adolescent subjects with seasonal allergic rhinitis in Europe - EU-CTR (2004-004434-14). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004434-14	A1

216	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004013-13	A3
217	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004919-36	A1
218	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A3
219	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 (SAR) (Protocol No. P05528) - EU-CTR (2014-004918-28). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004918-28	A1
220	2014-004920-23	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05583 - PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004920-23	A1
221	2018-002573-21	Pfizer Inc. (2019): 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	A3

		TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-002573-21). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21	
222	2015-004458-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): R668-AD-1526 - Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2015-004458-16). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16	A6
223	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	A6
224	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004309-27	A1
225	2004-004749-17	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2008): FFR101747 - allergic rhinitis - EU-CTR (2004-004749-17). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004749-17	A1
226	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000684-10	A1
227	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	A1
228	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	A1

		(SAR). - EU-CTR (2006-000215-22). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000215-22	
229	2011-001310-34	Med. Univ. Wien, Univ. Klinik für 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001310-34	A1
230	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A6
231	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27	A1
232	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005003-41	A1
233	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	A6
234	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A6
235	2014-004875-21	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05067 - Placebo-Controlled Study of	A1

		Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05067) - EU-CTR (2014-004875-21). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004875-21	
236	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004916-12	A1
237	2017-004981-85	Cidara Therapeutics Inc. (2020): CD101.IV.3.08 - 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004981-85	A1
238	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004664-23	A1
239	2016-001164-11	Grünenthal 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001164-11	A1
240	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012013-22	A1
241	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000045-20	A1
242	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	A1

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

		with lenalidomide - EU-CTR (2007-004007-34). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004007-34	
243	2020-003932-26	Medizinische Universität Innsbruck (2020): Ga-68-CCK2R - Phase I/IIa study to evaluate the safety, tolerability, whole-body distribution, and preliminary diagnostic performance of a novel 68Ga-labelled minigastrin analogue in patients with advanced neuroendocrine tumours - EU-CTR (2020-003932-26). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003932-26	A1
244	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95	A1
245	2020-004094-52	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2020): R5713-5714-5715-ALG-2001 - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy of Anti-Bet v 1 Monoclonal Antibodies to Reduce Symptoms of Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2020-004094-52). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004094-52	A1
246	2016-003833-91	Grünenthal 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003833-91	A1
247	2018-004750-21	Millennium Pharmaceuticals, a wholly owned subsidiary of Takeda (2019): TAK-935-2008 - A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of TAK-935 as an Adjunctive Therapy in Adult Subjects With Chronic Complex Regional Pain Syndrome - EU-CTR (2018-004750-21). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004750-21	A1
248	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005107-24	A1
249	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:	A1

		25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002625-35	
250	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009657-19	A1
251	2008-002849-23	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): EFC10841 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002849-23	A1
252	2017-001559-30	Fresenius Kabi Deutschland GmbH (2017): SMKV-013-CP4 - Efficacy of long-term parenteral nutrition with SmofKabiven® 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001559-30	A1
253	2019-001517-16	Allergy Therapeutics (UK) Ltd. (2022): PQGrass306 - A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of PQ Grass in subjects with seasonal allergic rhinitis and/or rhinoconjunctivitis induced by grass pollen exposure - EU-CTR (2019-001517-16). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001517-16	A1
254	2010-024558-12	Aalto-yliopiston Kylmälaboratorion Aivotutkimusyksikkö (2011): CRPS-1-2011-2014 - CRPS-potilaiden aivomuutosten korjaantuminen hoidon myötä - EU-CTR (2010-024558-12). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024558-12	A1
255	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019997-33	A1
256	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	A1

		Allergic Rhinitis - EU-CTR (2014-004924-23). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004924-23	
257	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000848-65	A1
258	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005194-56	A1
259	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004885-27	A1
260	2020-001770-30	CHU AMBROISE PARE (2020): 2020COVID-19TCZ - COVID 19: Experimental use of tocilizumab (Roactemra®) in severe SARS-CoV-2 related pneumonia. - EU-CTR (2020-001770-30). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001770-30	A1
261	2008-006369-10	BioTech Tools S.A. (2009): BTT-gpASIT003 - Preliminary assessment of the clinical tolerability, safety and 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006369-10	A1
262	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002872-41	A1
263	2015-004873-34	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): FFU109047 - Fexofenadine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2015-004873-34). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004873-34	A1

264	2020-005135-73	Biohorm, S.L. (2021): DC05DUO/2/20 - A Randomised, Double-blind, Two-arm, Parallel Groups, Multicentre Study to evaluate the efficacy and safety of a Fixed Dose Combination of Rupatadine and Montelukast vs. Rupatadine in adult patients with Seasonal Allergic Rhinitis with and without mild to moderate Bronchial Asthma - EU-CTR (2020-005135-73). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005135-73	A1
265	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004747-23	A1
266	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004616-19	A1
267	2017-002490-19	Universitätsklinikum 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002490-19	A1
268	2014-005634-59	Aarhus University Hospital (2015): TEA-001 - Toll-like receptor 9 enhancement of antiviral immunity in chronic HIV-1 infection: a phase 1b/2a trial (TEACH) - EU-CTR (2014-005634-59). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005634-59	A1
269	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001115-39	A1
270	2015-004238-85	IDIBAPS (2015): SPECT-IRBD - Ictal brain SPECT in the premotor stage of Parkinson disease - EU-CTR (2015-004238-85). [Zugriff: 25.01.2023]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004238-85	
271	2022-000608-36	Universitätsklinikum Erlangen (2022): UKER-MFHO-01 - Prospective, randomized, controlled, open, multicenter clinical trial on the efficacy and safety of materno-fetal hyperoxygenation (MFHO) during the third trimester of pregnancy to treat underdeveloped left ventricular structures of the fetus - EU-CTR (2022-000608-36). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000608-36	A1
272	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000411-10	A1
273	2014-001915-37	Grünenthal 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001915-37	A1
274	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 Technosphere®/Insulin Versus Subcutaneous Premixed Insulin Therapy Over a 52-Week Treatment Period and a 4-Week Follow-up - EU-CTR (2006-000305-35). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000305-35	A1
275	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010557-12	A1
276	2007-007794-23	Justus-Liebig-University (2009): PAINLESS - Prospektive, doppelblinde, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Cross-over Studie zur Wirkung von intravenösen Immunglobulinen bei komplex-regionalem Schmerzsyndrom Typ I (M. Sudeck) - EU-CTR (2007-007794-23). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007794-23	A1
277	2021-002089-42	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2021): R1908-1909-ALG-2102 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Cat-Allergic Patients with Allergic Rhinitis Who Live with a Cat to Assess the Efficacy and Safety of Anti-Fel d 1 Antibodies during Natural Cat Exposure in the Home - EU-CTR (2021-002089-42). [Zugriff: 25.01.2023]. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002089-42	
278	2015-003262-86	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2016): B9991001 - CHEMOTHERAPY - EU-CTR (2015-003262-86). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86	A1
279	2021-004050-31	Lek Pharmaceuticals d.d. (2021): SAN-0677 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo and active controlled parallel-group trial to assess the efficacy and safety of the fixed combination medicinal product Mometasone furoate + Azelastine hydrochloride nasal spray (50 + 140 mcg) in the treatment of seasonal allergic rhinitis - EU-CTR (2021-004050-31). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004050-31	A1
280	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002971-18	A1
281	2013-002111-10	Dr. Juan Macías Sánchez (2013): STERAL/50410 - Cambios esteatosis hepática debido a cambiar efavirens por RALTEGRAVIR conjunta de dos análogos de nucleósidos en pacientes coinfectados por VIH / VHC.: Estudio Steral - EU-CTR (2013-002111-10). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002111-10	A1
282	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005168-29	A1
283	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 Humira® in Rheumatoid Arthritis Patients Inadequately Controlled on Methotrexate. - EU-CTR (2014-000109-11). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000109-11	A1
284	2017-000321-12	ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE ALBACETE (2017): 001/2016 - Effectiveness in preventing Radial Spasm of different vasoDilators and topic Local Anaesthesia during	A1

		transradial cardiac catheterization: The E-RADIAL trial. - EU-CTR (2017-000321-12). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000321-12	
285	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004492-12	A1
286	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002563-25	A1
287	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002315-92	A1
288	2015-004184-36	Universitätsklinikum 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004184-36	A1
289	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000966-12	A1
290	2009-018112-26	Weleda AG (2010): DR-CR-GEN01S02 - Efficacy and tolerability of Citrus/Cydonia comp.® 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018112-26	A1
291	2014-004774-42	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): MK-0476-519 - A Phase III, Double-Blind,	A1

		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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004774-42	
292	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000091-14	A1
293	2021-001360-20	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO (2021): MINECRAFT - MINECRAFT Study: MINERalcorticoid receptor antagonism with CanRenone As eEffective Treatment in moderate to severe ARDS in COVID-19, a phase 2 clinical trial. - EU-CTR (2021-001360-20). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001360-20	A1
294	2014-000452-28	Section for Transfusion Medicine, Capitol Region Blood Bank (2014): VIPER-OCTA - Vasculopathic Injury and Plasma as Endothelial Rescue – OCTAplas trial - EU-CTR (2014-000452-28). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000452-28	A1
295	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003004-19	A1
296	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004586-14	A1
297	2020-001765-37	Institut Català d'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	A1

		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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001765-37	
298	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001883-39	A1
299	2016-002974-11	María 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). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002974-11	A1
300	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002795-96	A1
301	2015-002234-53	Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital (2018): eCLEAR-001 - (eCLEAR) - EU-CTR (2015-002234-53). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002234-53	A1
302	2021-003011-26	FAES FARMA S.A. (2021): BILA-4021/PED - A multicentre, open-label clinical trial to assess plasma levels and safety of bilastine in children from 2 to 5 years of age with seasonal and/or perennial allergic rhinoconjunctivitis or urticaria - EU-CTR (2021-003011-26). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003011-26	A1
303	2019-001227-12	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2020): 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001227-12	A2

304	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14	A1
305	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018401-10	A1
306	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001527-22	A1
307	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015496-27	A1
308	2020-005557-24	Hospices Civils de Lyon - Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (2021): 69HCL18_0996 - Étude pilote visant à évaluer l'efficacité d'un mélange de kétamine/lidocaïne administré par mésothérapie dans la prise en charge des douleurs neuropathiques du Syndrome Douloureux Régional Complexe de type 1 (SDRC1) - Étude clinique monocentrique randomisée et contrôlée - Étude Méso-SDRC - EU-CTR (2020-005557-24). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005557-24	A1
309	2021-000573-80	APHP DRCI (2022): APHP201075 - - The AMUNDSSEN-real study - - EU-CTR (2021-000573-80). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000573-80	A1
310	2021-004346-37	AstraZeneca AB (2022): D9078C00001 - A Phase III, double-blind, placebo-controlled, Randomized, Multicenter, International Study of Durvalumab Plus Oleclumab and	A1

		Durvalumab Plus Monalizumab in Patients With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC-9) - EU-CTR (2021-004346-37). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004346-37	
311	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002333-11	A1
312	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 Biologicals' 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003456-23	A1
313	2010-020797-41	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust (2010): NEMO1(08NR26) - NEMO1: An open label exploratory dose finding and pharmacokinetic clinical trial of bumetanide for the treatment of NEonatal seizures using Medication Off-patent. - EU-CTR (2010-020797-41). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020797-41	A1
314	2017-000846-23	Laboratoires THEA (2018): LT4032-301 - Efficacy and safety assessment of T4032 (unpreserved bimatoprost 0.01%) versus Lumigan® 0.01% in ocular hypertensive or glaucomatous patients. - EU-CTR (2017-000846-23). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000846-23	A1
315	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000880-42	A1
316	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001165-16	A1

317	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005148-26	A1
318	2021-006681-21	Franciscus Gasthuis & Vlietland (2022): FVGEXACT@home2021 - Expertise Asthma COPD Program with Digital Support - EU-CTR (2021-006681-21). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006681-21	A1
319	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004551-43	A1
320	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002281-46	A1
321	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004891-31	A1
322	2015-001701-13	Nordsjællands 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) – A randomized clinical trial - EU-CTR (2015-001701-13). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001701-13	A1
323	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001369-42	A1

324	2010-024290-40	FUNDACIÓN 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 (ophthalmic) conventional treatment. - EU-CTR (2010-024290-40). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024290-40	A1
325	2011-001370-26	Meda Pharmaceuticals Inc. (2011): MP4004 - 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 (2011-001370-26). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001370-26	A1
326	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003368-64	A1
327	2005-001771-35	GlaxoSmithKline Research & Development (2005): FFR104503 - Randomized, Open Label, Active Controlled (Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray [Nasonex®] 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 ≥18 Years of Age with Perennial Allergic Rhinitis (PAR). - EU-CTR (2005-001771-35). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001771-35	A1
328	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001371-39	A1
329	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003856-22	A1

330	2019-000757-31	South-east health region of Noway (2019): 2018/728 - Effect of zoledronic acid on osteoarthritis of the hip - EU-CTR (2019-000757-31). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000757-31	A1
331	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006710-15	A1
332	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005301-22	A1
333	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005340-12	A1
334	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006000-11	A1
335	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023176-12	A1
336	2010-020441-27	University of Leipzig Ritterstr. 26, 04109 Leipzig (2011): CORaLa - A randomized, controlled interventional phase 2b (proof of concept) study 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	A1

		(2010-020441-27). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020441-27	
337	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 µg and 220 µg 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004646-98	A1
338	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 (NASACORT® AQ Nasal Spray 110 µg) on the growth velocity of children, 3 to 9 years of age, with perennial allergic rhinitis (PAR) - EU-CTR (2014-004645-27). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004645-27	A1
339	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001314-34	A1
340	2021-000605-24	IDIAP Jordi Gol (2021): ESPERANZA_COVID - Double-blind Randomized Clinical Trial, Placebo-controlled to Assess the Efficacy of Montelukast in Mild-moderate Respiratory Symptoms in Patients With Long-COVID: E-SPERANZA COVID PROJECT - EU-CTR (2021-000605-24). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000605-24	A1
341	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001841-23	A1
342	2020-004536-22	Ole Thorlacius-Ussing (2020): EPIC2020 - A phase II Study of Electroporation Potentiated Immunotherapy in Liver Metastatic Pancreatic Cancer - EU-CTR (2020-004536-22). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004536-22	A1
343	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 (AULA®), in 9 to 11 years old children with allergic rhinitis and/or urticaria. - EU-CTR (2018-003940-21). [Zugriff:	A1

		25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003940-21	
344	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002847-62	A1
345	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001265-24	A1
346	2012-002344-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24	A1
347	2011-002396-42	Laboratorios León 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002396-42	A2
348	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38	A1
349	2017-003629-13	King's College Hospital NHS Foundation Trust (2017): PROFIT - A Prospective, randomised placebo controlled feasibility trial of Faecal Microbiotica Transplantation in cirrhosis - EU-CTR (2017-003629-13). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003629-13	A1
350	2013-002101-62	University of Leeds (2014): HM13/10758 - Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) - EU-CTR (2013-002101-62). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002101-62	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002101-62	
351	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005302-44	A1
352	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021933-30	A1
353	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004511-36	A1
354	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002708-13	A1
355	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, fluticasone propionate nasal spray 200 µg qd (2 nasal actuations each nostril of 50 µg) versus placebo in seasonal allergic rhinitis patients out of season, sensitive to Dactylis glomerata. - EU-CTR (2009-013269-24). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013269-24	A1
356	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022113-25	A1
357	2013-000056-18	BioTech Tools S.A. (2013): BTT-gpASIT007 - Safety, clinical tolerability and immunogenicity of increasing doses of	A1

		gpASIT+TM administered subcutaneously to hay fever patients. A Phase IIa dose-escalation study. - EU-CTR (2013-000056-18). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000056-18	
358	2020-002122-82	Universitätsklinikum Erlangen (2020): UKER-COV2-01 - Prospective open-label randomized controlled phase 2b clinical study in parallel groups for the assessment of efficacy and safety of immune therapy with COVID-19 convalescent plasma plus standard treatment vs. standard treatment alone of subjects with severe COVID-19 - EU-CTR (2020-002122-82). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002122-82	A1
359	2019-002314-39	University College Dublin (UCD) (2020): Semaglutide_2019 - A randomised, controlled, parallel group, open-label trial evaluating the impact of treatment with the GLP-1 analogue semaglutide on weight loss in people living with HIV and obesity - EU-CTR (2019-002314-39). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002314-39	A1
360	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000333-31	A1
361	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002385-49	A1
362	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004486-33	A1
363	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004210-28	A1

364	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002823-42	A1
365	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005073-37	A1
366	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000240-94	A1
367	2020-001899-14	Universitätsklinikum Erlangen (2020): UKER-ATTRACTOR-01 - A prospective, randomized, controlled, open label, assessor-blinded, parallel-group Phase III clinical trial to evaluate the impact of tapering systemic immunosuppressive therapy in a treat-to-target approach on maintaining minimal disease activity in adult subjects with psoriatic arthritis - EU-CTR (2020-001899-14). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001899-14	A1
368	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015336-15	A1
369	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 Rhinocort® aqua 64 in patients suffering from grass pollen induced allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without controlled asthma. - EU-CTR (2018-001324-19). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001324-19	A1
370	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-Hodgkin's Lymphoma - EU-CTR (2016-004718-90). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	A1

371	2016-004339-19	TG Therapeutics (2018): UTX-TGR-204 - A Multi-Center, Open-Label, Extension Study of Ublituximab (TG-1101) in Combination with TGR-1202 for Patients Previously Enrolled in Protocol UTX-TGR-304 - EU-CTR (2016-004339-19). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004339-19	A2
372	2018-000404-42	Dept. of Intensive Care, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet (2018): RH-ITA-007 - The Conservative vs. Liberal Approach to fluid therapy of Septic Shock in Intensive Care Trial - EU-CTR (2018-000404-42). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000404-42	A1
373	2015-005758-36	TG Therapeutics (2016): UTX-TGR-304 - A Phase 3, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 (Umbralisib) Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - EU-CTR (2015-005758-36). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005758-36	A1
374	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-Naïve Adults - EU-CTR (2009-016759-22). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016759-22	A1
375	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13	A1
376	2018-003009-24	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2020): 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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24	A1
377	2009-014846-26	Novartis Pharma Services AG (2010): CLBH589E2301 - autologous stem cell transplant - EU-CTR (2009-014846-26). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014846-26	A1

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

378	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: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017744-14	A1
379	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-Naïve Adults - EU-CTR (2009-016758-42). [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016758-42	A1
WHO ICTRP			
380	NCT05649579	Peking University First Hospital (2022): 2022Y446 - Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Bullous Pemphigoid: a Multicenter Retrospective Study - WHO ICTRP (NCT05649579). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05649579	A1
381	NCT05649098	Northwestern University (2022): 2023-5803 - Repurposing Dupilumab for Management of Pruritic Genetic Inflammatory Skin Disorders: a Single-Site Pilot Study - WHO ICTRP (NCT05649098). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05649098	A5
382	NCT05642208	Nantes University Hospital (2022): RC22_0378 - Dupilumab Step-down Strategy to Maintain Remission in Adult and Adolescents Patients With Atopic Dermatitis: a Non-inferiority Randomized Trial - WHO ICTRP (NCT05642208). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05642208	A2
383	NCT05624112	Sanofi (2022): LPS17250 U1111-1272-6687 - Open-label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Chinese Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT05624112). Stand des Eintrags: 05.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05624112	A5
384	2022-002482-15	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) (2022): M23-696 2022-002482-15-ES - A Phase 3b/4 Randomized, Open-label, Efficacy Assessor Blinded Study, Comparing the Safety and Assessor Blinded Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Level-Up) - WHO ICTRP (2022-002482-15). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002482-15-SE	A6

385	NCT05601882	AbbVie (2022): 2022-002482-15 M23-696 - A Phase 3b/4 Randomized, Open-label, Efficacy Assessor Blinded Study, Comparing the Safety and Assessor Blinded Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Level-Up) - WHO ICTRP (NCT05601882). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05601882	A6
386	KCT0007817	Asan Medical Center (0-19): - The Improvement of lung function after long-term use of Dupilumab in Korean severe asthma patients - WHO ICTRP (KCT0007817). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007817	A1
387	NCT05590585	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R668-AD-2217 - An Open-Label Single-Arm Study of Dupilumab in Adolescent and Adult Skin of Color Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT05590585). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05590585	A5
388	NCT05575037	Brigham and Women's Hospital (2022): U19AI095219 2022P002407 - Mechanisms of Benefit of IL4RA Inhibition in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: MARINER - WHO ICTRP (NCT05575037). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05575037	A1
389	NCT05551793	Emma Guttman (2022): STUDY-22-01021 - Dupilumab in the Treatment of Alopecia Areata Patients With an Atopic Background and/or High IgE - WHO ICTRP (NCT05551793). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05551793	A1
390	NCT05535738	John Harris (2022): STUDY00000321 - Biologics and Blistering - Using a Contact Dermatitis Model With Biologic Medications to Study Skin Inflammation Through Suction Blistering - WHO ICTRP (NCT05535738). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05535738	A1
391	NCT05529784	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2022): 0034704/21 - Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Severe Uncontrolled CRSwNP: a Multicentre Observational Real-life Study (DUPIREAL) - WHO ICTRP (NCT05529784). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05529784	A1
392	NCT05545072	Emory University (2022): STUDY00000090 - A Randomized, 52-week Treatment Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week After Endoscopic Sinus Surgery in Patients With Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroid Spray - WHO ICTRP (NCT05545072). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05545072	A1

393	NCT05526521	Sanofi (2022): 2022-000260-22 U1111-1266-5669 PKM16982 - A Multi-center, Single-arm Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Dupilumab in Male and Female Participants \geq 2 Years to - WHO ICTRP (NCT05526521). Stand des Eintrags: 07.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526521	A1
394	CTRI/2022/08/045121	Sanofi Healthcare India Private Limited (2022): LPS16676, Version 1.0 dated 20 Aug 2021 2021-003903-16 U1111-1266-2849 - A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled Study - WHO ICTRP (CTRI/2022/08/045121). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/08/045121	A4
395	NCT05527964	Sanofi (2022): U1111-1279-3216 OBS17350 - The Influence of Specific Targeted Therapy on Subject and Family Quality of Life, Anxiety, Depression and Sleep Quality in Patients With Severe Refractory Atopic Dermatitis in the Czech Republic - WHO ICTRP (NCT05527964). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05527964	A5
396	NCT05478824	Duke University (2022): Pro00107990 R668-AS-2198 - The Effects of Dupilumab on Asthma Outcomes and IL-13Ra2 Signaling in Airway Epithelial Cells in Allergic Asthma With Comorbid BMI = 30 - WHO ICTRP (NCT05478824). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05478824	A1
397	2022-002375-11-Outside-EU/	Sanofi-aventis recherche & développement (2022): EFC13995 - 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 (2022-002375-11-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002375-11-Outside-EU/EEA	A1
398	NCT05602207	Innovaderm Research Inc. (2022): Inno-6050 - Clinical and Molecular Effects of Abrocitinib in Subjects With Atopic Dermatitis With an Unsatisfactory Response or Facial Erythema After Treatment With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT05602207). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05602207	A1
399	NCT05442645	Sanofi (2022): - Observational Study of Atopic Dermatitis Patients Treated With Dupilumab in Taiwan - WHO ICTRP (NCT05442645). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05442645	A5
400	NCT05436535	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2022): DAIT ADRN-12 - Longitudinal Endotyping Of Atopic Dermatitis Through Transcriptomic Skin Analysis (ADRN-12) - WHO ICTRP (NCT05436535). Stand des Eintrags: 01.12.2022.	A2

		[Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05436535	
401	NCT05394792	AbbVie (2022): P23-106 - CANadian Effectiveness of UPadacitinib in Adult Moderate-to-severe atopic Dermatitis Patients Who Are Inadequate Responders to Dupilumab or discontinuing Dupilumab Due to safety/Tolerability Reasons: The CAN UP-TIMISE Study - WHO ICTRP (NCT05394792). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05394792	A2
402	NCT05470114	LEO Pharma (2022): - A Randomized, Double-blinded, Active Comparator-controlled, 16-week, Single-site, Exploratory, Mechanistic Trial to Assess the Effect of LEO 138559 on the Molecular Signature and Safety in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. - WHO ICTRP (NCT05470114). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05470114	A2
403	CTRI/2022/05/042593	Sanofi Healthcare India Private Limited (2022): U1111-1246-7549 EFC16724 2020-002999-12 - A randomized double-blind placebo-controlled parallel group study assessing the efficacy and safety of dupilumab in patients with Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) - LIBERTY-AFRS-AIMS - WHO ICTRP (CTRI/2022/05/042593). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042593	A1
404	NCT05369403	Eli Lilly and Company (2022): 18499 J2T-MC-KGBO - An Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adult and Adolescent Participants With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Previously Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT05369403). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05369403	A2
405	NCT05372003	Mayo Clinic (2022): 22-002567 - IL-4 & Insulin Resistance in Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT05372003). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05372003	A3
406	ISRCTN70810039	University of Dundee (2022): IRAS 305542, CPMS 52391 2021-005593-25 Nil known - A pragmatic proof of concept study to evaluate the effect of dupilumab on mannitol challenge in severe asthma with type 2 inflammation - WHO ICTRP (ISRCTN70810039). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70810039	A1
407	NCT05347771	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2022): DAIT CAUSE-01 - Prevention of Asthma Exacerbations Using Dupilumab in Urban Children and Adolescents (PANDA) (CAUSE-01) - WHO ICTRP (NCT05347771). Stand des Eintrags: 01.06.2022. [Zugriff:	A1

		25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05347771	
408	NCT05331755	Gert-Jan Braunstahl (2022): SGZ-2021-13401 - Real Life Experience Survey of Dupilumab in the Netherlands - WHO ICTRP (NCT05331755). Stand des Eintrags: 02.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05331755	A5
409	NCT05285839	Psoriasis Treatment Center of Central New Jersey (2022): ETC01 - Single Center, Pilot Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Dupilumab in Combination With Narrowband UVB (nUVB) Phototherapy in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT05285839). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05285839	A5
410	NCT05268107	University of Michigan (2022): HUM00201405/Derm 759 - Ethnic Differences in Mechanisms of Action of Dupilumab - WHO ICTRP (NCT05268107). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05268107	A5
411	NCT05246267	Montefiore Medical Center (2022): 2021-13161 - Dupilumab Treatment Effects in an Ethnically Diverse Population With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP) - WHO ICTRP (NCT05246267). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05246267	A1
412	NCT05203380	Regeneron Pharmaceuticals (2022): R668-AD-2024 - Neuropsychologic Assessments of Dupilumab-Treated Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT05203380). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05203380	A5
413	2021-004315-76	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LIBERTY-CPUO-CHIC 2021-004315-76-IT - Master protocol of two randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group studies to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in adult patients with chronic pruritus of unknown origin (CPUO) - WHO ICTRP (2021-004315-76). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004315-76-HU	A1
414	NCT05214326	Sanofi (2021): OBS17399 U1111-1269-6618 - A Real-World Study to Assess the Disease Control of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Patients Receiving Dupilumab Therapy, With Atopic Dermatitis Control Tool in Gulf Countries - WHO ICTRP (NCT05214326). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05214326	A5
415	NCT05247866	Children's Hospital of Philadelphia (2021): - Efficacy of Dupilumab on Facilitated Food Introduction in Eosinophilic	A1

		Esophagitis - WHO ICTRP (NCT05247866). Stand des Eintrags: 05.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05247866	
416	NCT05228041	University Hospital, Lille (2021): DRI_2021/0030 - Real Life Assessment of Biologics Efficacy in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps - WHO ICTRP (NCT05228041). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228041	A1
417	JPRN-jRCT1030210488	Clinical Trials Administrator (2021): NCT04287621 EUPAS41963 - REGISTRY OF ASTHMA PATIENTS INITIATING DUPIXENT (RAPID) - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1030210488). Stand des Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1030210488	A1
418	NCT05265234	OptiSkin Medical (2021): OPTI-003 - Monitoring Response to Therapy in Atopic Dermatitis Patients Treated With Dupilumab Using Noninvasive Reflectance Confocal Microscopy and Optical Coherence Tomography - WHO ICTRP (NCT05265234). Stand des Eintrags: 07.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05265234	A5
419	KCT0006819	Ajou University Hospital (2-08): - Clinical efficacy of dupilumab treatment in patients with IgG4-related disease - WHO ICTRP (KCT0006819). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006819	A1
420	2021-004315-76	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LIBERTY-CPUO-CHIC 2021-004315-76-IT - Master protocol of two randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center, parallel group studies to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in adult patients with chronic pruritus of unknown origin (CPUO) - WHO ICTRP (2021-004315-76). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004315-76-ES	A1
421	2021-004315-76	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE E DEVELOPPEMENT (2021): EFC16973 - Master protocol of two randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter, parallel group studies to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in adult patients with chronic pruritus of unknown origin (CPUO) - LIBERTY-CPUO-CHIC - WHO ICTRP (2021-004315-76). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004315-76-IT	A1
422	ChiCTR2100053167	Children's Hospital of Chongqing Medical University (1-13): - A single-center clinical cohort study of dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis aged 6 years and older - WHO ICTRP (ChiCTR2100053167). Stand des Eintrags: 02.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053167	A5

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053167	
423	NCT05128383	Beth Israel Deaconess Medical Center (2021): 2021P000648 - An Open-label Proof of Concept Study Regarding the Efficacy and Safety of Dupilumab in the Treatment of Keloids - WHO ICTRP (NCT05128383). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05128383	A1
424	NCT05098821	Charite University, Berlin, Germany (2021): PRI-ADD - Pattern Recognition of Immune Cells in Atopic Dermatitis Patients Receiving Dupilumab - WHO ICTRP (NCT05098821). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098821	A5
425	NCT05097287	Sanofi (2021): 2021-003903-16 LPS16676 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Assessing the Long-term Effect of Dupilumab on Prevention of Lung Function Decline in Patients With Uncontrolled Moderate to Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT05097287). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05097287	A4
426	NCT05070663	Sanofi (2021): OBS17083 U1111-1256-9593 - National, Multicentre, Non-interventional, Prospective and Retrospective Study in Adolescent Patients With Severe Uncontrolled Asthma Starting Treatment With Dupilumab (Dupixent®) - WHO ICTRP (NCT05070663). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070663	A1
427	NCT05049122	Sanofi (2021): - A Single-arm, 52 Weeks, Phase 4 Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (CRSwNP) Who Are Not Adequately Controlled With Existing Therapies - WHO ICTRP (NCT05049122). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05049122	A1
428	ChiCTR2100050909	Children's Hospital of Chongqing Medical University (9-07): - A single-center study of Dupilumab in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis in >=6 years old children - WHO ICTRP (ChiCTR2100050909). Stand des Eintrags: 09.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050909	A5
429	JPRN-UMIN000044388	Kindai University Hospital (2021): - Immunological analysis of patients treated with novel therapeutic agents for atopic dermatitis - Immunological analysis of patients treated with novel therapeutic agents for atopic dermatitis - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000044388). Stand des Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044388	A4

430	NCT05036733	University of Michigan (2021): HUM00196809 - Effects of IL-4R-alpha Inhibition (Dupixent) Inhibition On The Respiratory Microbiome And Immunologic Correlates In Patients With Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT05036733). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05036733	A1
431	NCT05031455	Scripps Clinic (2021): SHUCSD06242020 - Mechanisms of Dupilumab in AERD - Effects on Aspirin Hypersensitivity Response, With a Focus on Innate Type 2 Inflammatory Responses - WHO ICTRP (NCT05031455). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05031455	A1
432	2020-000314-15-Outside-EU/	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2021): LPS15991 - Open label exploratory study to evaluate the effect of dupilumab on skin barrier function in patients with moderate to severe atopic dermatitis - BALISTAD - WHO ICTRP (2020-000314-15-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000314-15-Outside-EU/EEA	A5
433	NCT05013450	Thomas Marron (2021): STUDY-21-00907 - A Phase 1b/2 Trial of Dupilumab Given in Conjunction With PD-1 or PD-L1 Blockade in the Treatment of Relapsed/Refractory Metastatic NSCLC - WHO ICTRP (NCT05013450). Stand des Eintrags: 05.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05013450	A1
434	NCT04998604	Sanofi (2021): LPS16747 U1111-1255-4713 2021-000829-27 - A Randomized, Double-blind, Head-to-head Comparison of Dupilumab Versus Omalizumab in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) and Comorbid Asthma Patients - WHO ICTRP (NCT04998604). Stand des Eintrags: 07.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04998604	A1
435	NCT05042258	Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago (2021): - Using Dupilumab to Improve Circadian Function, Sleep and Pruritus in Children With Moderate/Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT05042258). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05042258	A5
436	NCT04988022	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2021): - Defining Reversal of Keloid Lesions by Th2 Targeting With Dupilumab Treatment - WHO ICTRP (NCT04988022). Stand des Eintrags: 02.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988022	A1
437	NCT04996485	National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation (2021): 12269723 - Scientific Substantiation and Assessment of the Effectiveness of Pathogenetic Methods of Therapy for Congenital Ichthyosis in Children - WHO ICTRP (NCT04996485). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff:	A1

		25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04996485	
438	JPRN-jRCT2041210042	Tanaka Tomoyuki (2021): 2017-003317-25 NCT03560466 - 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 (JPRN-jRCT2041210042). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210042	A1
439	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - EVEREST - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-ES	A1
440	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): 2021-000829-27-DE LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-HU	A1
441	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): 2021-000829-27-DE LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 02.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-CZ	A1
442	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-DE	A1
443	JPRN-UMIN000044672	Showa University School of Medicine (2021): - Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Dupilumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis - Tezepelumab versus Dupilumab in asthma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000044672). Stand des Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044672	A1

444	ChiCTR2100047789	Shenzhen Second People's Hospital (6-26): - Observe the Efficacy and Safety of Dupilumab in Management of Refractory Prurigo Nodularis - WHO ICTRP (ChiCTR2100047789). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047789	A1
445	NCT04959448	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-cSNP-2072 EUPAS41656 - Assessing Long-Term Outcomes of DUPIXENT® Treatment in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (AROMA) - WHO ICTRP (NCT04959448). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04959448	A1
446	JPRN-jRCT2041210031	Tanaka Tomoyuki (2021): NCT04684524 2020-002999-12 - A randomized double-blind placebo-controlled parallel group study assessing the efficacy and safety of dupilumab in patients with Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2041210031). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210031	A1
447	NCT04920916	University of Virginia (2021): HSR210184 - Safety and Efficacy of the Treatment of Hospitalized Patients With COVID 19 Infection With an Inhibitor of IL-4 and IL-13 Signaling: A Phase IIa Trial - WHO ICTRP (NCT04920916). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04920916	A1
448	NCT04895423	National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation (2021): 04532781 - Evaluation of the Effectiveness and Safety of Immunosuppressive and Biological Therapy of Atopic Dermatitis in Childhood - WHO ICTRP (NCT04895423). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04895423	A5
449	NCT04878770	Erasmus Medical Center (2021): 2019-003247-30 MEC-2019-0568 - Use of the NMF Biomarker as Predictive Diagnostic for Effective Use of Cyclosporine and Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04878770). Stand des Eintrags: 03.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04878770	A2
450	NCT04869436	Lawson Health Research Institute (2021): - The 'Real World' Olfactory Outcomes Treating Nasal Polyposis With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04869436). Stand des Eintrags: 02.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04869436	A1
451	JPRN-jRCT2011210006	Nishikawa Kazuko (2021): 2020-002587-31 NCT04791319 - A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-comparator-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bermekimab (JNJ-77474462) for the Treatment of Participants with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2011210006). Stand des	A2

		Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210006	
452	KCT0006092	Ajou University Hospital (4-23): - Administration of autologous total IgG in patient with severe atopic dermatitis of refractory to dupilumab treatment - WHO ICTRP (KCT0006092). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006092	A2
453	NCT04823130	Sanofi (2021): - A Multi-center, Exploratory Study to Assess Dupilumab Effect on Pruritus Neuro-mechanisms in Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04823130). Stand des Eintrags: 02.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04823130	A5
454	JPRN-jRCT2031200441	Administrator Clinical Trials (2021): - 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 - Liberty-AD-HAFT - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031200441). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200441	A1
455	JPRN-jRCT2061200063	Tanaka Tomoyuki (2021): NCT04681729 2020-003756-33 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study of dupilumab in patients with chronic inducible cold urticaria who remain symptomatic despite the use of H1-antihistamine treatment - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2061200063). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061200063	A1
456	NL9302	Amsterdam UMC, location AMC (2021): - Monopoly - predicting clinical benefit of dupilumab in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) - WHO ICTRP (NL9302). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL9302	A1
457	NCT04776694	Regeneron Pharmaceuticals (2021): - Compassionate Use of Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04776694). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776694	A1
458	NCT04743791	Sally E. Wenzel MD (2021): STUDY20020131 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study Designed to Assess the Change in Mucociliary Clearance After 12 Weeks of Treatment With Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT04743791). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743791	A6

459	NCT04718870	Sanofi (2021): U1111-1255-4378 2020-001518-40 LPS16764 - Open-label Exploratory Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Skin Barrier Function in Pediatric Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04718870). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04718870	A5
460	2020-002587-31	Janssen-Cilag International NV (2020): NCT04791319 77474462ADM2001 - A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-comparator-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bermekimab (JNJ-77474462) for the Treatment of Participants with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - GENESIS - WHO ICTRP (2020-002587-31). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002587-31-DE	A2
461	JPRN-jRCT2031200275	Tanaka Tomoyuki (2020): 2020-002601-26 NCT04678882 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallelgroup study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of dupilumab compared to placebo in Japanese patients with atopic dermatitis aged 6 months to - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031200275). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200275	A2
462	NCT04684524	Sanofi (2020): 2020-002999-12 U1111-1246-7549 EFC16724 - A Randomized Double-blind Placebo-controlled Parallel Group Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Allergic Fungal Rhinosinusitis (AFRS) - WHO ICTRP (NCT04684524). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04684524	A1
463	NCT04678882	Sanofi (2020): - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Dupilumab Compared to Placebo in Japanese Patients With Atopic Dermatitis Aged 6 Months to - WHO ICTRP (NCT04678882). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04678882	A2
464	DRKS00023872	Medizinische Universität Graz, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie (2020): 2018-003642-17 31-030 ex 18/19 - An exploratory study to investigate the bioavailability and - WHO ICTRP (DRKS00023872). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023872	A4
465	2020-003117-35	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2020): EFC16723 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-part study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled, chronic rhinosinusitis without nasal polyposis (CRSsNP) - Liberty CRSsNP ORION - WHO ICTRP (2020-	A1

		003117-35). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00311735	
466	NCT04665141	Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra (2020): BIO-ALER-2021-01 - Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma. - WHO ICTRP (NCT04665141). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04665141	A1
467	2020-003756-33	Sanofi-aventis recherche et développement (2020): EFC16720 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group study of dupilumab in patients with chronic inducible cold urticaria who remain symptomatic despite the use of H1-antihistamine treatment - WHO ICTRP (2020-003756-33). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00375633	A1
468	NCT04600362	Technical University of Munich (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 - WHO ICTRP (NCT04600362). Stand des Eintrags: 02.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04600362	A1
469	2020-003542-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2020): LPS16763 - A multi-center, exploratory study to assess dupilumab effect on pruritus neuro-mechanisms in patients with atopic dermatitis - DIFFEREN-STAD - WHO ICTRP (2020-003542-36). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00354236	A5
470	NCT04596189	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (2020): CE20.201 - Anti-IL4/IL13 Therapy With Dupilumab for Prevention of Refractory Chronic Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery for CRSwNP - WHO ICTRP (NCT04596189). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04596189	A1
471	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: 06.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT000041915	A1
472	NCT04550962	Sanofi (2020): OBS16688 - PROspEctiVe charactERization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reaL World Setting - WHO ICTRP (NCT04550962). Stand des Eintrags:	A1

		07.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550962	
473	PER-026-20	Sanofi Aventis Recherche & Development, (2020): 2018-001954-91 U1111-1211-8837 - - WHO ICTRP (PER-026-20). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-20	A1
474	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036523	A2
475	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001518-40-GB	A5
476	2019-003162-41	Technische Universität München, Fakultät für Medizin (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 - WHO ICTRP (2019-003162-41). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003162-41-DE	A1
477	NCT04502966	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2020): - 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: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502966	A1
478	NCT04502862	Sanofi (2020): U1111-1249-6054 LPS16677 2020-001217-20 - 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: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502862	A1
479	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04520308	A5

480	2020-001217-20	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): 2020-001217-20-DE 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: 01.11.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001217-20-GB	A1
481	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: 02.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001217-20-DE	A1
482	NCT04447417	Sanofi (2020): - 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: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447417	A5
483	NCT04462055	UMC Utrecht (2020): - Effectiveness of Dupilumab in Food Allergic Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04462055). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462055	A4
484	NCT04512339	University Medical Center Groningen (2020): - Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema With Inadequate Response or Intolerance to Alitretinoin - WHO ICTRP (NCT04512339). Stand des Eintrags: 02.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04512339	A1
485	JPRN-jRCT1071200016	TAKENAKA MOTOI (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: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1071200016	A3
486	NCT04442269	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-002619-24 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 - WHO ICTRP (NCT04442269). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04442269	A1
487	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)	A1

		- WHO ICTRP (NCT04442256). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04442256	
488	NCT04417894	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1924 2019-003088-22 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04417894). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417894	A1
489	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: 01.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00021650	A2
490	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: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-FR	A1
491	NCT04400318	Sanofi (2020): U1111-1238-4679 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 - WHO ICTRP (NCT04400318). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04400318	A1
492	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): LPS15834 2019-004647-74-GB - 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: 03.11.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-ES	A1
493	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	A1

		Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT04394351). Stand des Eintrags: 02.09.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394351	
494	2018-001954-91	Sanofi-aventis Recherche & Développement (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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001954-91-ES	A1
495	NCT04380038	University of Virginia (2020): HSR200039 - Viral Infection in Asthma (VIA) Study - WHO ICTRP (NCT04380038). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380038	A1
496	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): LPS15834 2019-004647-74-GB - 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: 08.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-PT	A1
497	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: 02.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04362501	A1
498	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-GB 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: 01.05.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-SE	A1
499	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-GB 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: 08.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-DK	A1

500	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: 01.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04358224	A5
501	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: 02.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430179	A1
502	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: 01.11.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-GB	A1
503	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: 04.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345367	A2
504	2018-001954-91	Sanofi-aventis Recherche & Développement (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: 08.06.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001954-91-LV	A1
505	NCT04306965	Tufts Medical Center (2020): - Apremilast 30 mg BID Combined With Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04306965). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306965	A2
506	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:	A1

		06.12.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04296864	
507	NCT04287621	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AS-1885 EUPAS41963 - Registry of Asthma Patients Initiating DUPIXENT® (RAPID) - WHO ICTRP (NCT04287621). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287621	A5
508	NCT04287608	Regeneron Pharmaceuticals (2020): - Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENT® Treatment for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04287608). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287608	A5
509	NCT04276623	UMC Utrecht (2020): - Identifying Atopic Dermatitis Patients at Risk for Developing Conjunctivitis During Dupilumab Treatment - WHO ICTRP (NCT04276623). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04276623	A5
510	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: 01.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256759	A1
511	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001561-32-NL	A1
512	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: 01.09.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244006	A1
513	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: 01.11.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206553	A1
514	NCT04203797	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AS-1903 2019-002742-20 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients With Moderate-to-Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT04203797). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203797	A1

515	NCT04202679	Sanofi (2019): EFC16460 2019-003801-90 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: 02.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202679	A1
516	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: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038873	A1
517	NCT04195698	AbbVie (2019): - 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: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195698	A2
518	NCT04183335	Sanofi (2019): 2019-003774-41 U1111-1241-8153 EFC16459 - 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 (NCT04183335). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183335	A1
519	JPRN-UMIN000038675	Keio University (2019): - Observation of changes in ocular findings before and after the use of the IL-4 and 13 antibody preparation dupilumab - dupilumab - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000038675). Stand des Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038675	A2
520	NCT04180488	Sanofi (2019): EFC16461 2019-003775-19 U1111-1241-8208 - Master Protocol of Three Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center, Parallel-group Studies of Dupilumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine Treatment in Patients naïve to Omalizumab and in Patients Who Are Intolerant or Incomplete Responders to Omalizumab - WHO ICTRP (NCT04180488). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04180488	A1
521	NCT04173442	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1639 - Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During	A5

		Planned or Unexpected Pregnancy in North America - WHO ICTRP (NCT04173442). Stand des Eintrags: 01.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173442	
522	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003456-20-GB	A1
523	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: 01.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148352	A1
524	2019-001227-12	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): 2019-001227-12-IE 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: 09.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001227-12-CZ	A2
525	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: 02.06.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002036-90-DE	A1
526	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066998	A4
527	NL7967	Erasmus MC (2019): - Use of the NMF Biomarker as Predictive Diagnostic for Effective Use of Cyclosporine and Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NL7967). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL7967	A2
528	JPRN-UMIN000037307	Kyushu University Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University	A5

		(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: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037307	
529	NCT04033367	Sanofi (2019): U1111-1223-4147 2018-004705-26 LPS15497 - 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: 02.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04033367	A6
530	NCT04022447	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: a Cohort Study From a Nationwide Early Access - WHO ICTRP (NCT04022447). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022447	A1
531	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992417	A5
532	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: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036992	A1
533	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - WHO ICTRP (NCT03983460). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03983460	A1
534	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: 02.02.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03936335	A5
535	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: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001220-35-FR	A1

536	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03935971). Stand des Eintrags: 02.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935971	A1
537	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: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036337	A1
538	NCT03886493	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): J18116 IRB00182718 - Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT03886493). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886493	A1
539	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & Développement (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: 01.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001953-28-SE	A1
540	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: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	A1
541	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: 02.09.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884842	A1
542	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004073-27-FR	A1
543	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	A1

		in patients with persistent asthma - Dupilumab - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/016928). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016928	
544	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: 03.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793608	A1
545	NCT03912259	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03912259). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03912259	A6
546	NCT03782532	Sanofi (2018): U1111-1175-0772 2022-002375-11 EFC13995 - 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: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782532	A1
547	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: 01.09.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03861455	A1
548	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: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR	A1
549	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: 01.07.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397	A3
550	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R3500-AD-1798 2018-001543-30 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled,	A2

		Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03736967). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736967	
551	NCT03720470	Pfizer (2018): COMPARE 2018-002573-21 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 - WHO ICTRP (NCT03720470). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720470	A6
552	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 U01AI143514 - Effect of IL-4Ra576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Asthma, a Genotype-stratified, Randomized, Placebo- Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03694158). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694158	A1
553	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 DERMATITIS PATIENTS - WHO ICTRP (2018-003642-17). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003642-17-AT	A5
554	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: 02.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682770	A1
555	NCT03679676	Stanford University (2018): IRB-47935 5U19AI104209-07 - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - WHO ICTRP (NCT03679676). Stand des Eintrags: 05.12.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679676	A1
556	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilumab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - WHO ICTRP (NCT03667014). Stand des Eintrags: 01.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667014	A3

557	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: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184089	A1
558	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: 09.01.2023. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633617	A1
559	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2020-0798 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - WHO ICTRP (NCT03678545). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03678545	A1
560	NCT03620747	Sanofi (2018): 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	A1
561	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: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675022	A1
562	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): 2017-004458-41 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: 02.02.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749135	A1
563	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): 2017-001262-25 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 Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment - WHO ICTRP (NCT03749148). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749148	A1
564	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter,	A1

		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: 08.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004458-41-DE	
565	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - WHO ICTRP (NCT03595488). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595488	A1
566	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: 06.04.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A2
567	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558997	A1
568	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: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002134-23-FR	A1
569	NCT03560466	Sanofi (2018): 2017-003317-25 LTS14424 U1111-1200-1757 - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - WHO ICTRP (NCT03560466). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560466	A1
570	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): UM2AI117870 NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 U19AI117673 DAIT ADRN-09 - Effect of Dupilumab (Anti-IL4Ra) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - WHO ICTRP (NCT03389893). Stand des Eintrags: 08.02.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03389893	A6
571	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	A1

		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 β_2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - WHO ICTRP (NCT03387852). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387852	
572	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428646	A5
573	NCT03359356	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359356	A1
574	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-004997-16 R668-AD-1652 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥ 6 Years to - WHO ICTRP (NCT03345914). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345914	A6
575	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - WHO ICTRP (NCT03411837). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411837	A5
576	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1652 2016-004997-16-CZ 107969 - 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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-DE	A6
577	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - WHO ICTRP (NCT03358693). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358693	A5
578	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	A6

579	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: 01.08.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293030	A3
580	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R3500-AS-1633 SAR440340 2016-003165-26 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - WHO ICTRP (NCT03112577). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112577	A1
581	NCT03054428	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1526 2015-004458-16 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Patients =12 to <18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03054428). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054428	A6
582	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050151	A6
583	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 Months to <6 Years With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03346434). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346434	E
584	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): PRO16120334 - Dupilumab Compassionate Use Study - WHO ICTRP (NCT03020810). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020810	A1
585	NCT02948959	Sanofi (2016): 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	A1
586	2015-001314-10	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14280 2015-001314-10-SE - 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: 25.01.2023]. URL:	A1

		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001314-10-ES	
587	NCT02912468	Sanofi (2016): EFC14146 2015-003101-42 U1111-1178-5390 - 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 - WHO ICTRP (NCT02912468). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912468	A1
588	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003101-42-GB	A1
589	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001314-10-SE	A1
590	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898454	A1
591	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02755649	A6
592	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647086	A3

593	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573233	A1
594	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable - WHO ICTRP (2015-002653-35). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-DE	A1
595	NCT02528214	Sanofi (2015): EFC13691 2015-001573-40 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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528214	A1
596	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001573-40-NL	A1
597	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001572-22-DE	A1
598	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): 107969 R668-AD-1434 NCT02612454 - 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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU	A5
599	NCT02414854	Sanofi (2015): 2014-004940-36 EFC13579 U1111-1163-1293 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02414854). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff:	A1

		25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414854	
600	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407756	A3
601	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma - Liberty Asthma Quest - WHO ICTRP (2014-004940-36). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	A1
602	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 Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02395133). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02395133	A3
603	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379052	A1
604	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1415 IND 107969 - 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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003384-38-LT	A3
605	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: 02.12.2021. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003263-37-HU	A5
606	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1416 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY	A6

		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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-DE	
607	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-EE	A6
608	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277743). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277743	A6
609	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277769). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277769	A6
610	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260986	E
611	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: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210780	A6
612	NCT02134028	Sanofi (2014): U1111-1117-6745 2013-003856-19 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 - WHO ICTRP (NCT02134028). Stand des Eintrags: 04.04.2022.	A1

		[Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134028	
613	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2014): LTS12551 - Open label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in previous dupilumab asthma clinical study - WHO ICTRP (2013-003856-19). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003856-19-ES	A1
614	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1224 2013-003254-24-DE - 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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003254-24-CZ	E
615	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01979016). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979016	A6
616	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: 01.10.2022. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949311	A5
617	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis - WHO ICTRP (2013-001803-35). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001803-35-BE	A1
618	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859988	A6

619	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - WHO ICTRP (2013-000856-16). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	A1
620	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1021 2012-003651-11-HU 107969 - 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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-CZ	A6
621	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639040	A6
622	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (2012-000946-37). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000946-37-HU	A6
623	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548404	A6
624	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537640	A2

625	NCT01537653	Sanofi (2012): TDU12265 U1111-1127-2719 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Ascending Single Subcutaneous Doses of SAR231893/REGN668 in Healthy Japanese Adult Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01537653). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537653	A2
626	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003836-29-DE	A6
627	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484600	A1
628	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01385657). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01385657	A2
629	NCT01312961	Sanofi (2011): U1111-1117-7826 ACT11457 - 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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	A1
630	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: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259323	A6
631	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	A1

		Intravenously Administered REGN668 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01015027). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015027	
--	--	---	--

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 4-109 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 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRESCHOOL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Pharmakokinetik (nur Teil A der Studie), Wirksamkeit (nur Teil B der Studie) und Sicherheit (gesamte Studie) von Dupilumab im Vergleich zu Placebo, bei gleichzeitiger TCS-Begleittherapie und möglicher Rescue-Therapie, bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Im Folgenden wird Teil B der Studie beschrieben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 (Dupilumab 200 mg Q4W oder passende Menge Placebo für Patienten ≥ 5 bis < 15 kg, 300 mg Dupilumab Q4W oder passende Menge Placebo für Patienten ≥ 15 bis < 30 kg)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zusammenfassung der <u>wichtigsten</u> Änderungen: Amendment 4, 28. Oktober 2020: Die Anzahl der Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis (IGA=3) wird auf ungefähr 40 beschränkt, um die Anforderungen der regulatorischen Behörden der Europäischen Union (entsprechend der Festlegung im genehmigten pädiatrischen Prüfkonzept), ungefähr 120 Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA=4) einzuschließen, zu erfüllen. Amendment 3, 22. November 2019: Basierend auf den Daten aus Teil A der Studie und pharmakokinetischen Simulationen sowie Daten der Studie R668-AD-1652 wurden Dosierungen für Teil B der Studie hinzugefügt. In Part B werden die Patienten (≥ 6 Monate bis < 6 Jahre) randomisiert, um entweder Dupilumab (200 mg für Patienten ≥ 5 kg bis < 15 kg oder 300 mg für Patienten ≥ 15 bis < 30 kg) alle 4 Wochen (Q4W) zu erhalten. Die Stratifizierung der Randomisierung in Teil B der Studie wurde von „nach Altersgruppe und Region“ zu „nach Körpergewicht, Krankheitsschwere zu Studienbeginn und Region/Land“ geändert. Pharmakokinetische Daten aus Teil A der Studie und von anderen beendeten Dupilumab-Studien haben gezeigt, dass das Gewicht eher als das Alter die bedeutendste Kovariate zur Bestimmung der Expositionszeit ist. Entsprechend wurde ein nach Gewicht abgestuftes Dosierungsregime für Teil B der Studie gewählt. Eine nach Gewicht stratifizierte Randomisierung ermöglicht es den Patienten, eine

		<p>korrekte Dosis entsprechend ihrer Gewichtsklasse zu erhalten und normalisiert die Exposition über den gesamten Gewichtsbereich.</p> <p>Die Zielpopulation wurde bezüglich der Krankheitsschwere von „schwere atopische Dermatitis“ zu „mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis“ geändert. In anfänglichen Interaktionen mit zuständigen Behörden, die zu einem Zeitpunkt geführt wurden, als noch keine Daten zur Verwendung von Dupilumab in der pädiatrischen Population vorlagen, wurde der Sponsor der Studie dazu angehalten, die Patientenpopulation auf schwere atopische Dermatitis zu beschränken. Seitdem wurde Dupilumab in mehreren klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten untersucht und zeigte erheblichen klinischen Nutzen in pädiatrischen Patienten bei einem akzeptablem Sicherheitsprofil.</p> <p>Dementsprechend wurde der Sponsor der Studie von einer zuständigen Behörde kürzlich dazu angewiesen, die Patientenpopulation auf mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis auszuweiten. Dies wird die Anzahl der Patienten, die von Dupilumab profitieren, maximieren und den Einschluss von Patienten erleichtern.</p> <p>Eine 2-wöchige Standardisierungsphase mit schwach wirksamen TCS wurde zu Teil B der Studie hinzugefügt. Die Screening-Phase soll (inklusive der TCS-Standardisierungsphase) 56 Tage nicht überschreiten. Die TCS-Standardisierung gewährleistet, dass nur Patienten mit unzureichender Antwort auf Behandlung mit TCS in die Studie eingeschlossen werden, da Patienten, die auf TCS ansprechen, bei der Baseline-Visite wegen nicht erfüllter Kriterien ausgeschlossen werden.</p> <p>Die Verwendung von mittelstark wirksamen TCS als Begleittherapie während der Studie wurde zu schwach wirksamen TCS geändert. Die untersuchte Altersgruppe ist besonders anfällig für die systemischen Nebenwirkungen von TCS wie der Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, da die im Vergleich zum Körpergewicht größere Körperoberfläche im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen zu einer erhöhten Absorption führt. Die Verwendung von schwach wirksamen TCS sollte dieses Risiko minimieren und die Patientensicherheit maximieren.</p> <p>Eine Spezifizierung, dass Rescue-Therapie in Part B der Studie erst nach 14 Tagen erlaubt ist, wurde hinzugefügt. Dies gewährleistet, dass die Prüfarzte der Studienmedikation ausreichend Zeit geben, einen Effekt zu erzielen, bevor sie auf andere zugelassen Rescue-Medikamente zurückgreifen. Patienten, die mit Rescue-Therapie behandelt werden, werden als Non-Responder klassifiziert, was eine präzise Einschätzung des Behandlungseffekts der Studienmedikation gewährleistet. Mittelstark wirksame TCS wurden den Rescue-Therapien hinzugefügt.</p>
--	--	---

		<p>Laut früherer Versionen des Protokolls mussten Patienten Feuchtigkeitscremes mindestens zweimal täglich für 7 aufeinanderfolgende Tage vor der Randomisierung (14 von 14 möglichen Applikationen) und während der Studie auftragen. Dieses Kriterium wurde auf mindestens 11 von 14 Applikationen vor der Randomisierung, um in die Studie eingeschlossen zu werden, gelockert. Diese Veränderung wurde durch Rückmeldung der Prüfarzte veranlasst, die besagten, dass die ursprünglichen Anforderungen als zu streng für eine pädiatrische Population empfunden wurden.</p> <p>Die Stichprobengröße wurde von ursprünglich 240 Patienten (80 pro Gruppe) auf 160 Patienten (80 pro Gruppe) verkleinert. Das vorherige Studiendesign war für 3 Behandlungsgruppen (Zwei Dupilumab- und eine Placebo-Gruppe) geplant, das aktuelle Design beinhaltet 2 Behandlungsgruppen (Eine Dupilumab- und eine Placebo-Gruppe).</p> <p>Eine überarbeitete Power-Kalkulation auf Basis von neuen Daten aus pädiatrischen Studien mit Dupilumab wurde angefertigt. Die überarbeitete Power-Kalkulation basierte auf den Daten der Phase-III-Kombinationsstudie mit TCS in Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (R668-AD-1652) und zusätzlichen Begründungen aus der Phase-III-Kombinationsstudie in Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (R668-AD-1224). Zusätzliche Unterstützung für die Berechnung erfolgte aus der Phase-3-Monotherapiestudie in Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (R668-AD-1526).</p> <p>Das Einschlusskriterium #10 (durchschnittlicher wöchentlicher Worst Scratch/Itch Score ≥ 4 zu Studienbeginn für Part B der Studie) wurde hinzugefügt, um zu gewährleisten, dass die Patienten ein gewisses Minimum an Intensität des Juckreizes zum Studienbeginn haben, damit ein Behandlungseffekt nachgewiesen werden kann. Das Einschlusskriterium #11 (Applikation von schwach wirksamen TCS für mindestens 11 Tage während der TCS-Standardisierungs-Periode für Part B der Studie) wurde hinzugefügt. Dies soll gewährleisten, dass Patienten eingeschlossen werden, die die Applikation von TCS ausreichend umsetzen.</p> <p>Das Ausschlusskriterium #1 wurde überarbeitet, um Patienten auszuschließen, die bereits vor der Studie mit Dupilumab behandelt worden waren, um daraus resultierende, beeinträchtigende Behandlungseffekte auszuschließen.</p> <p>Das Ausschlusskriterium #2 wurde überarbeitet, um Patienten mit einer Historie von wichtigen Nebenwirkungen durch schwach wirksame TCS auszuschließen. Das vorherige Ausschlusskriterium #3, welches Patienten ausschloss, deren zu behandelnde Hautbereiche zu ≥ 30 % in Arealen lagen, die nicht mit mittelstark wirksamen TCS behandelt werden können,</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde entfernt. Diese Veränderungen resultierten aus der Veränderung der Hintergrund-Therapie von mittelstark wirksamen zu schwach wirksamen TCS.</p> <p>Das Ausschlusskriterium #27 (Patienten mit < 5 kg oder ≥ 30 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) wurde hinzugefügt. Patienten mit einem Körpergewicht < 5 kg werden ausgeschlossen, um die Patientensicherheit zu gewährleisten, da bei diesen Patienten die Gefahr besteht, dass sie höheren Spiegeln der Studienmedikation ausgesetzt werden, als bisher in Dupilumab-Studien an Erwachsenen und pädiatrischen Populationen getestet wurden. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg werden ausgeschlossen, um eine potentielle verminderte Wirksamkeit durch Untertherapie zu vermeiden.</p> <p>Amendment 2, 05. Juli 2017: Hinzufügen des folgenden Ausschlusskriteriums: „Behandlung mit Crisaborol in den 2 Wochen vor der Baseline-Visite“. Dieses Ausschlusskriterium wurde ergänzt, um Carry-Over-Effekte in den Behandlungszeitraum zu minimieren. Dies wird die Beeinträchtigung der Einschätzung des Effekts der Studienmedikation minimieren.</p> <p>Textzusatz „Prüfärzte können auch Crisaborol als Rescue-Therapie in Erwägung ziehen. Rescue-Therapie mit diesem topischen Arzneimittel sollte den Fachinformationen und den lokalen Leitlinien entsprechen“.</p> <p>Die Liste der UESI wurde für alle Studien mit Dupilumab in der atopischen Dermatitis überarbeitet auf Basis der Daten der Phase-III-Studien bei Erwachsenen, des Risikoprofils von Dupilumab und des regulatorischen Feedbacks. Dies gewährleistet die Fokussierung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten auf identifizierte und potentielle Risiken des Arzneimittels.</p> <p>Amendment 1 UK, 31. März 2017: Dieses Amendment behandelt einige Überarbeitungen, die spezifisch von den regulatorischen Behörden im Vereinigten Königreich gefordert wurden.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jungen oder Mädchen ≥ 6 Monate bis < 6 Jahre zur Screening-Visite 2. Diagnose der atopischen Dermatitis (AD) gemäß den <i>Consensus Criteria</i> der <i>American Academy of Dermatology</i> zur Screening-Visite 3. Dokumentierte jüngere Geschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite) von unzureichender klinischer Antwort auf topische Behandlung:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die eine Remission und geringe Krankheitsaktivität (vergleichbar mit IGA 0 = frei bis 2 = leicht) nicht erreichen oder aufrechterhalten können, obwohl sie täglich mit mittelstark bis stark wirksamen TCS (\pm TCI soweit erforderlich) für mindestens 28 Tage oder, falls kürzer, mit der in der Fachinformation beschriebenen maximalen Behandlungszeit behandelt wurden, fallen unter die Definition der unzureichenden klinischen Antwort für diese Studie.</p> <p>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.</p> <p>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 kann potenziellen Studienteilnehmern eine tägliche Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS (\pm TCI soweit erforderlich) für mindestens 28 Tage oder, falls kürzer, mit der in der Fachinformation beschriebenen maximalen Behandlungszeit angeboten werden. Patienten, die während dieses Zeitraums ein wie oben definiertes unzureichendes Ansprechen zeigen oder bedeutende Nebenwirkungen (z.B. signifikante Hautatrophie oder systemische Effekte) entwickeln, können ebenfalls in die Studie eingeschlossen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. IGA \geq 3 bei der Screening- und Baseline-Visite 5. EASI-Score \geq 16 bei der Screening- und Baseline-Visite 6. \geq 10 % BSA (von AD betroffene Körperoberfläche) bei der Screening- und Baseline-Visite 7. Zweimal tägliche Verwendung von Emollentien (Moisturizer) für mindestens sieben aufeinanderfolgende Tage vor der Baseline-Visite (Mindestens 11 von 14 Anwendungen) 8. Ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter muss eine unterzeichnete Einverständniserklärung vorlegen. Je nach Alter und Reife des Patienten und den Leitlinien der lokalen regulatorischen Behörden soll nach Möglichkeit ein Einverständnis der teilnehmenden Patienten eingeholt werden. 9. Eltern/Erziehungsberechtigte oder betreuende Personen, müssen in der Lage sein,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>studienbezogene Fragebögen zu verstehen und auszufüllen.</p> <p>10. Der durchschnittliche wöchentliche maximale <i>Worst Scratch/Itch</i> Score muss zu Baseline ≥ 4 sein. Dabei wird der Baseline-Wert des durchschnittlichen wöchentlichen maximalen <i>Worst Scratch/Itch</i> Scores (tägliche Bewertung auf einer Skala von 0 bis 10) während der 7 Tage direkt vor der Randomisierung bestimmt (der Tag der Randomisierung zählt nicht zu diesen 7 Tagen). In diesem Zeitraum muss mindestens an 4 der 7 Tage ein Score erhoben worden sein, um den durchschnittlichen Wert zu berechnen. Der tägliche Score wird anhand der folgenden Frage bewertet: „Wie bewerten Sie den schlimmsten Juckreiz / das schlimmste Kratzverhalten Ihres Kindes in den letzten 24 Stunden?“ Bei Patienten, für die nicht mindestens 4 tägliche Scores aus den letzten 7 Tagen vor der Randomisierung vorliegen, sollte die Randomisierung verschoben werden, bis das Kriterium erfüllt ist, ohne dabei die maximale Screening-Zeit von 56 Tagen zu überschreiten.</p> <p>11. Mindestens 11 (von 14) Anwendungen von schwach wirksamen TCS für während der 2-wöchigen TCS-Standardisierungs-Phase vor der Baseline-Visite</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige Behandlung mit Dupilumab 2. Vorgeschichte wichtiger Nebenwirkungen von schwach wirksamen TCS (z. B. Unverträglichkeit der Behandlung, Überempfindlichkeitsreaktionen bei Hydrocortison 1 % Hydrocortisonacetat 1 % Creme, signifikante Hautatrophie, systemische Wirkungen) nach Einschätzung des Prüfarztes oder des behandelnden Arztes des Patienten 3. Behandlung mit einem topischen Prüfpräparat innerhalb von 2 Wochen oder, falls bekannt und länger, innerhalb von 5 Halbwertszeiten, oder Behandlung mit einem systemischen Prüfpräparat (welches noch nicht auf dem Markt ist) vor der Baseline-Visite 4. Behandlung mit TCI innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite 5. Verwendung einer der folgenden Behandlungen innerhalb von vier Wochen oder, falls bekannt und länger, innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor der Baseline-Visite: <ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressive/immunomodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Kortikosteroide, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil, Janus-Kinase-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inhibitoren, Interferon-γ, Azathioprin, Methotrexat etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phototherapie für AD <p>6. Behandlung mit folgenden Biologika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rituximab, innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl 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 <p>7. Behandlung mit Crisaborol innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite</p> <p>8. Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Visite</p> <p>9. Geplante oder erwartete Verwendung von unzulässigen Medikamenten und Verfahren während der Studienbehandlung</p> <p>10. 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)</p> <p>11. 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. Patienten mit leichten, lokalen oberflächlichen Infektionen können nach Entscheidung der Prüfer an der Studie teilnehmen</p> <p>12. 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,</p>

		<p>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, werden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>13. Ekzem als Teil eines Genodermatose-Syndroms wie Netherton-Syndrom, Hyper-IgE-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom etc.</p> <p>14. Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test beim Screening</p> <p>15. 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-Virus nach Impfung erworben haben (Patienten, die HBsAg-negativ, Hepatitis-B-Oberflächenantikörper [HBsAb] positiv, und HBcAb negativ sind), sind für die Studie geeignet.</p> <p>16. Diagnostizierte Hepatitis C Infektion oder positives Hepatitis-C-Antikörper Testergebnis zur Screening-Visite</p> <p>17. Vorgeschichte einer früheren oder aktuellen Tuberkulose oder einer anderen mykobakteriellen Infektion Hinweis: Unabhängig vom Behandlungsstatus oder dem Zustand der Infektion. Test auf Tuberkulose wird auf Basis der Leitlinien der zuständigen lokalen Behörden oder Ethik-Komitees durchgeführt.</p> <p>18. Bekannte Hepatitis-Erkrankung oder 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</p> <p>19. Auftreten einer oder mehrerer anormale Laborwerte bei der Screening-Visite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytenzahl: $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ • Neutrophile: $< 1,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ für Patienten < 1 Jahr; $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ für Patienten von 1 Jahr bis < 6 Jahre • Eosinophile $> 5000/\mu\text{L}$ • Kreatin-Phosphokinase (CPK): $> 5 \times \text{ULN}$
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Serumkreatinin: > 1,5× ULN <p>Hinweis: Nur nach wiederholten Testergebnis wurde der Patient ausgeschlossen</p> <ol style="list-style-type: none"> 20. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten. Dies beinhaltet, aber ist nicht beschränkt auf, Krätze, seborrhoische Dermatitis, kutanes T-Zell-Lymphom, Psoriasis, etc. 21. Vorgeschichte einer Malignität vor der Baseline-Visite 22. Diagnostizierte aktive parasitäre Infektionen; vermutetes oder hohes Risiko einer parasitären Infektion, es sei denn, klinische Untersuchungen und (wenn nötig) Laboruntersuchung schlossen eine aktive Infektion vor der Randomisierung aus 23. 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 bedeutenden vererbten Fehlbildungen, Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. bedeutenden, klinisch signifikanten vererbten kardiovaskulären Abnormalitäten), schweren renalen Erkrankungen, hepatobiliären Zuständen (z. B. Child-Pugh-Klasse B oder C), 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). 24. 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). 25. Geplante größere chirurgische Eingriffe während des Studienzeitraums 26. Patient oder jemand aus seiner unmittelbaren Familie war Mitglied des Prüfarztteams 27. Körpergewicht <5 oder ≥30kg zu Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	31 Studienzentren in Nordamerika und Europa
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>TCS Standardisierungsphase (2 Wochen):</u></p> <p>Ab Tag -14 vor Randomisierung müssen alle Patienten die Behandlung mit TCS unter Anwendung eines standardisierten Behandlungsplans nach den folgenden Leitlinien durchführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung schwach 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, intertriginöse Bereiche, Genitalbereiche, Bereiche mit Hautatrophie etc.) angewendet werden. • Sobald der Patient einen IGA-Score von 2 oder weniger erreicht hat, sollte die Häufigkeit der Anwendung von schwach wirksamen TCS 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 auf aktiven Läsionen anzuwenden und die TCS-Anwendung einzustellen, wenn die Läsionen zwischen den Visiten vollständig verschwinden. • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit schwach 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 schwach wirksamen TCS können Patienten mit mittelstark oder stark wirksamen TCS behandelt werden (Rescue-Therapie, sehr stark wirksame TCS sind auch als Rescue-Therapie nicht erlaubt). Die Verwendung von mittelstark und stark wirksamen TCS als Rescue-Therapie ist erst nach Tag 14 erlaubt. Die Anwendung von mittelstark und stark wirksamen TCS sollte auf nichtempfindliche Hautbereiche beschränkt werden (d.h. Aussparen von Gesicht, Beugen, Leiste) und sollte nicht über längere Zeiträume verwendet werden, um Hautatrophien und die Unterdrückung der adrenergen Achse zu vermeiden. Für empfindliche Hautbereiche (Gesicht, Beugen, Leiste) sollten auch während Schüben schwach wirksame Steroide verwendet werden. Topische Calcineurininhibitoren können zur Rescue-Therapie verwendet werden, entweder alleine oder in Kombination mit TCS, jedoch sollten TCI nur für problematische Hautbereiche (z.B. Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche, Genitalbereiche etc.) verwendet werden. • In den 7 Tagen vor der Randomisierung müssen zweimal täglich Emollentien aufgetragen werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(der Tag der Randomisierung zählt nicht zu diesem Zeitraum) und Patienten sollen die Anwendung der Emollentien während der gesamten Studie aufrechterhalten (einmal morgens und einmal abends). Zwischen der Anwendung von Emollentien und TCS wird ein Zeitabstand von 60 Minuten empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten bringen die verwendeten TCS-Tuben mit zu den Studienvisiten (bis einschließlich Woche 16), wo sie vom Studienpersonal gewogen werden, um die verwendete Menge an TCS zu bestimmen. <p><u>Behandlungsphase (16 Wochen):</u></p> <p><u>Dupilumab-Gruppen:</u> 200 mg Dupilumab subkutan alle 4 Wochen (Q4W) für Kinder ≥ 5 bis < 15 kg, 300 mg Dupilumab subkutan alle 4 Wochen (Q4W) für Kinder ≥ 15 bis < 30 kg</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Verabreichung einer subkutanen Placebo-Injektion entsprechend den Dupilumab-Gruppen</p> <p><u>Begleittherapie:</u> Verwendung von Emollentien und TCS entsprechend der TCS-Standardisierungsphase.</p> <p><u>Rescue-Therapie:</u> Die Rescue-Therapie besteht aus mittelstark bis stark wirksamen TCS, TCI, Crisaborol, systemischen nicht-steroidalen immunsuppressiven Arzneimitteln und oralen Kortikosteroiden.</p> <p><u>Follow-up Phase (12 Wochen):</u> 12-wöchige Nachbeobachtung oder, bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 (auf einer 5-Punkte-Skala) zu Woche 16 gegenüber Baseline</p> <p>Co-primäre Zielkriterien für die EU und die EU-Referenzmärkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 (auf einer 5-Punkte-Skala) zu Woche 16 gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Haupt-Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen (nicht für die EU und EU-Referenzmärkte) • Prozentuale Veränderung des EASI Score zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik mittels Worst Scratch/Itch Score zu Woche 16 gegenüber Baseline <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Veränderung des wöchentlichen Durchschnittswerts des täglichen <i>Worst Scratch/Itch Scores</i> zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) der Juckreiz-Symptomatik mittels <i>Worst Scratch/Itch Score</i> ≥ 4 zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) der Juckreiz-Symptomatik mittels <i>Worst Scratch/Itch Score</i> ≥ 3 zu Woche 16 • Veränderung des Skin Pain NRS von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des <i>Sleep Quality</i> NRS von Baseline zu Woche 16 • Veränderung von Baseline zu Woche 16 in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den CDLQI (Patienten ≥ 4 Jahre) oder den IDQOL (Patienten < 4 Jahre) • Veränderung des <i>Dermatitis Family Index</i> von Baseline zu Woche 16 • Veränderung des POEM von Baseline zu Woche 16 • Anteil an TCS-freien Tagen zu Woche 16 • Mittlere wöchentliche Dosis an schwach wirksamen TCS in Gramm zu Woche 16 • Durchschnittliche Anzahl an verpassten Arbeitstagen der Eltern oder betreuenden Personen von Baseline bis Woche 16 • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im Bereich der Hautinfektionen (außer Herpes) bis zur Woche 16

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis zur Woche 16 <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Caregiver Global Impression of Disease: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten ohne Symptome zu Woche 16 • Anteil der Patienten ohne oder mit nur geringfügigen Symptomen zu Woche 16 • Caregiver Global Impression of Change: <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die ihre Ekzemsymptome als „viel besser“ bewerten, zu Woche 16 • Anteil der Patienten, die ihre Ekzemsymptome als „viel besser“ oder „mittelmäßig besser“ bewerten, zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IGA von ≥ 2 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem IGA-Score von 2 (milde Erkrankung) oder weniger zu Woche 16 • Veränderung des GISS (Erythem, Infiltration/Papulation, Exkorationen, Lichenifizierung) von Baseline zu Woche 16 • Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 oder EASI 90 zu Woche 16 • Veränderung des PASQ zu Woche 16 (für Patienten mit Asthma) • Veränderung des CNSQ zu Woche 16 (für Patienten mit einer medizinischen Historie der allergischen Rhinitis)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen am SAP vorgenommen. Die gültige Version lautet: Version 1.0 / April 28, 2021.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Gesamtstichprobengröße von 160 Patienten (80 Patienten pro Behandlungsgruppe) sollte mit einem 2-seitigen 5%igen Signifikanzlevel im Fisher's Exact Test das Folgende sicherstellen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 88%ige Power, um eine Differenz von 21,4 % zwischen der Dupilumab- und der Placebo-Gruppe im prozentualen Anteil der Patienten, die einen IGA von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen, zu entdecken (unter der Annahme, dass der Anteil in der Dupilumab-Gruppe 32,8 % und in der Placebo-Gruppe 11,4 % beträgt) • 99%ige Power, um eine Differenz von 42,9 % zwischen der Dupilumab und der Placebo-Gruppe im prozentualen Anteil der Patienten, die einen EASI 75 zu Woche 16 erreichen, zu entdecken (unter der Annahme, dass der Anteil in der Dupilumab-Gruppe 69,7 % und in der Placebo-Gruppe 26,8 % beträgt) <p>Die für die Berechnung der Power verwendeten Annahmen wurden auf der Basis der Studienergebnisse der Studie R668-AD-1652 (Phase-III-Kombinationsstudie in Patienten von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis). Das fixe Dosierungsschema (200 mg Q4W in Patienten von ≥ 5 bis < 15 kg und 300 mg Q4W in Patienten ≥ 15 bis < 30 kg) sollte eine ähnliche Exposition bieten wie das Schema 300 mg Q4W in Patienten von ≥ 6 bis < 12 Jahren und das Schema 300 mg Q2W in Erwachsenen. Weitere Begründungen für die Stichprobengröße liefern die Ergebnisse der Studie R668-AD-1224 (Phase-III-Kombinationsstudie mit TCS in Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis). In dieser Studie lag der Anteil der Patienten, die einen IGA von 0 oder 1 zu Woche 16 erreichten bei 38,7 % in der Dupilumab- und bei 12,4 % in der Placebo-Gruppe. Der Anteil der Patienten, der einen EASI 75 zu Woche 16 erreichte, lag bei 68,9 % in der Dupilumab- und bei 23,3 % in der Placebo-Gruppe. Basierend auf den Ergebnissen der Studie R668-AD-1224 wird diese Studie eine Power von 96 % für die beiden co-primären Endpunkte haben. Weitere Unterstützung für die Stichprobengröße kommt aus der Studie R668-AD-1526 (Phase-III-Studie in Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis).</p>
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 (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>) 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 IWRS randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • Gewicht zu Baseline (≥ 5 bis < 15 und ≥ 15 bis < 30 kg) • Krankheitsschwere zu Baseline (IGA = 3 oder 4) • Region (Nordamerika/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	Zentrales Randomisierungsschema, das durch 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 randomisierten Gruppe analysiert. Das FAS wird für die Wirksamkeitsanalysen zu Woche 16 verwendet. <u>Per Protocol-Set (PPS):</u> Alle Patienten des FAS ohne schwere Protokollverletzungen. <u>Safety Analysis Set (SAF):</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p><u>Weitere Analyse-Sets:</u></p> <p>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.</p> <p>Die ADA (<i>Anti-Drug-Antibody</i>) 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.</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Der Vergleich der primären Endpunkte wird mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (Adjustierungsvariablen: Gewicht zu Baseline [≥ 5 bis < 15 und ≥ 15 bis < 30 kg], Krankheitsschwere zu Baseline [IGA = 3 oder 4] und Region [Nordamerika/Europa]).</p> <p>Umgang mit Studienabbrüchen, Rescue-Therapien und fehlenden Werten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Studienabbruch wird der Patient als Non-Responder ab dem Zeitpunkt des Studienabbruchs gezählt • Bei Verwendung von Rescue-Therapie wird der Patient als Non-Responder ab dem Zeitpunkt der Anwendung gezählt • Bei Patienten mit fehlendem Wert zu Woche 16 wird aus anderen Gründen als Studienabbruch oder Rescue-Therapie werden die fehlenden Daten mittels multipler Imputation basierend auf allen gemessenen Werten eingefügt. Dabei werden 40 Imputationen zur Generierung 40 kompletter Datensätze in 2 Schritten durchgeführt (Induktion eines <i>monotone data missing patterns</i> mit Hilfe der Markov Chain Monte Carlo Methode, Imputation fehlender Daten mit Hilfe einer Regression für <i>monotone patterns</i> mit Adjustierung für die Kovariaten Behandlungsgruppe, Randomisierungsstrata und relevante Baseline-Variablen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sensitivitätsanalysen (für die co-primären Zielkriterien und sekundären Hauptzielkriterien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle beobachteten Daten, unabhängig davon, ob Rescue-Therapie eingesetzt wurde oder Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden; Patienten mit fehlenden Werten werden als <i>Non-Responder</i> gezählt • Post-Baseline LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>)-Methode nach Zensierung für Rescue-Therapie oder Studienabbruch <p>Sicherheitsendpunkte, Laborparameter, Vitalwerte, Elektrokardiogramm und körperliche Untersuchung: Beschreibung mittels deskriptiver Statistik</p> <p>Deskriptive Analysen beinhalten bei stetigen Daten die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten, den Mittelwert, den Median, die Standardabweichung, das erste Quartil (Q1), das dritte Quartil (Q3), das Maximum und das Minimum. Bei ordinalen oder kategoriellen Daten werden die Anzahl der Patienten, die Häufigkeiten und Prozentzahlen dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es werden Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS berechnet, stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 6 Monate bis < 2 Jahre, ≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre) • Geschlecht (weiblich / männlich) • Ethnische Herkunft: Hispanisch oder Latinos (ja / nein) • Abstammung (kaukasisch / schwarz bzw. afroamerikanisch / asiatisch / andere) • Dauer der AD (< 3 Jahre / ≥ 3 Jahre) • Body-Mass-Index (BMI) zu Baseline (übergewichtig: $\geq 85.$ Perzentil des BMI für ≥ 2 Jahre basierend auf Alter und Geschlecht, $\geq 95.$ Perzentil des Gewichts basierend auf Länge (Größe), Alter und Geschlecht für < 2 Jahre / nicht übergewichtig: kein Kriterium für „übergewichtig“ erfüllt) • Gewicht zu Baseline (≥ 5 bis < 15 und ≥ 15 bis < 30 kg) • Alter bei AD-Erkrankung (< 2 Jahre / ≥ 2 Jahre) • Atopische Erkrankungen in der Familie (ja / nein) • Region (Nordamerika / Europa) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI < 25 / ≥ 25) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Worst Scratch/Itch Scale < 7 / ≥ 7) • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (BSA $\geq 10\%$ - $< 30\%$ / $\geq 30\%$ - $< 50\%$ / $\geq 50\%$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (SCORAD < 50 / ≥ 50) • Vorbehandlung mit Ciclosporin (ja / nein) • Vorbehandlung mit systemischen Immunsuppressiva (systemische Kortikosteroide und systemische nicht-steroidale Immunsuppressiva) für AD (ja / nein) • Vorgeschichte von Asthma (ja / nein) • Vorgeschichte von allergischer Rhinitis (ja / nein) • Vorgeschichte einer Lebensmittelallergie (ja / nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Dupilumab-Gruppe:</u> a) 83 b) 83 c) 83 <u>Kontrollgruppe:</u> a) 79 b) 78 c) 79
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: 30. Juni 2020 Studienende: 16. September 2021
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.

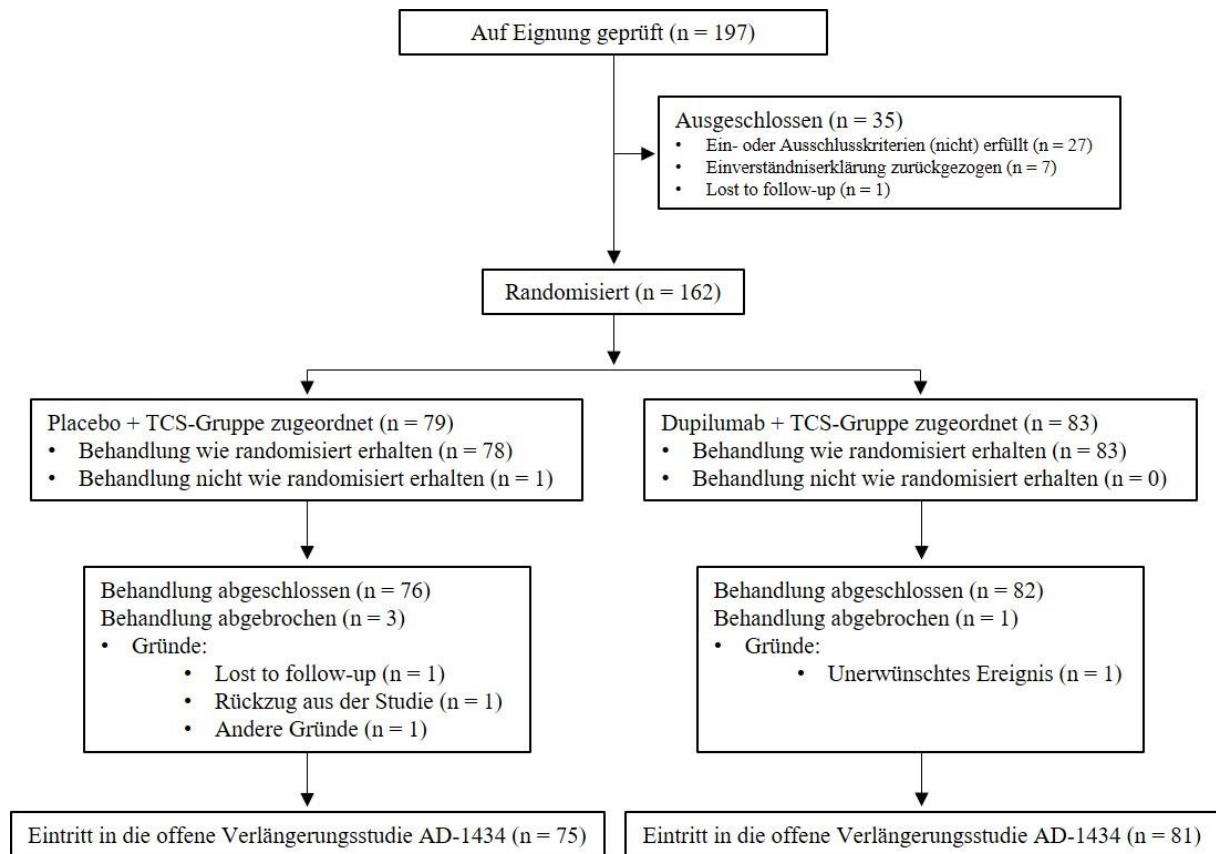


Abbildung 4-37 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie PRESCHOOL (Teil B)

Tabelle 4-110 (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:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Anforderung, dass kein Patient die Studienmedikation sowohl aus Durchstechflaschen als auch aus Fertigspritzen erhält • Hinweis, dass die primäre Analyse, welche für alle randomisierten Patienten die primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte zu Woche 16 beinhaltet, auch Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 52 enthält, wobei mindestens all die Patienten eingeschlossen werden, die bis zum 27. April 2015 randomisiert und deren entsprechende Daten erhoben und validiert wurden • Änderung und Neuordnung der sekundären und explorativen Endpunkte, um mit dem SAP übereinzustimmen • Änderung der Erklärung bzgl. Patienten mit einem ADA (<i>Anti-Drug Antibody</i>)-Titer von ≥ 240 bei ihrer letzten Visite, die für zusätzliche Proben erneut die Klinik aufsuchen <p>Amendment 3, 24. Februar 2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Hinweises, dass läsionsfreie Stellen, anhand derer die Hauttrockenheit beurteilt werden soll, mindestens acht Stunden vor der Studienvisite nicht mit Emollentien behandelt werden sollen, um eine adäquate Beurteilung zu ermöglichen • Umbenennung des Begriffs "<i>European Medicines Agency (EMA) reference market</i>" in "<i>European Union (EU) reference market</i>" und "<i>reference market submissions</i>" in "<i>reference market countries</i>" • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Woche 16 gegenüber Baseline“, „Veränderung des DLQI zu Woche 16 gegenüber Baseline“, „Veränderung des POEM zu Woche 52 gegenüber Baseline“, „Veränderung des HADS (<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>) zu Woche 52 gegenüber Baseline“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschieben des Endpunkts „Hautinfektionen, die systemisch behandelt werden müssen, von Baseline bis Woche 56“ ans Ende der weiteren sekundären Endpunkte • Änderung der Definition für das FAS von „das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die eine Studienmedikation erhalten haben“ in „das FAS umfasst alle randomisierten Patienten“. Hinzufügen des PPS (<i>Per Protocol Set</i>) für die Wirksamkeitsanalysen • Aufnahme der Beschreibung der Imputations-Methoden für stetige sekundäre Endpunkte der Analysen für die USA (multiple Imputation (MI) mittels Markov Monte Carlo Algorithmus) • Aufnahme des Einschlusskriteriums: Baseline Juckreiz Symptomatik NRS ≥ 3 • Aufnahme als Ausschlusskriterium und bei verbotener Medikation: Alle anderen Medikamente gegen AD, die Auswirkungen auf die Ergebnisse zur Wirksamkeit oder auf die Bewertung des AD-Schweregrades haben könnten • Hinzufügen eines Hinweises zu dem Ausschlusskriterium bezüglich positiver Hepatitis B-Tests, dass bei einem nicht eindeutigen Testergebnis einmalig ein zweiter Test durchgeführt und dieser im Falle eines weiteren, nicht eindeutigen Ergebnisses als positiv gewertet wird • Änderung eines der empfohlenen sehr stark wirksamen TCS von „Betamethasondipropionat-Creme 0,05 %“ in „optimierte Betamethasondipropionat-Creme 0,05 %“, um konsistent zum Study Reference Manual zu sein; Klarstellung, dass die standardisierte tägliche Behandlung mit schwach oder mittelstark wirksamen TCS einmal täglich bedeutet • Hinzufügen einer Erklärung im Abschnitt zur Rescue-Therapie, dass Patienten, welche vor Woche 2 eine Rescue-Therapie erhalten haben, dauerhaft die Studienmedikation absetzen müssen; dies dient der Klarheit und der Konsistenz mit dem Abschnitt „Gründe für ein dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation“ • Löschen des Abschnitts 5.7.2.2 Eingeschränkte Medikamente und Verfahren nach Woche 52, da die Regeln für unzulässige oder eingeschränkte Medikamente bzw. Verfahren über die gesamte Studiendauer angewandt werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung im Ablaufplan, dass Allergie-Panel-Kits für die Gewinnung von antigen-spezifischen Immunglobulin E (IgE)-Proben verwendet werden • Klarstellung, dass Elektrokardiogramme durchgeführt werden sollten, bevor Blut entnommen wird • Klarstellung, dass die Urinanalyse, einschließlich mikroskopischer Analyse und Dipstick-Tests, vom Zentrallabor durchgeführt wird • Hinzufügen des folgenden Punktes als potentielle Verwendung von Forschungsproben: Untersuchung von möglicherweise prädiktiven Biomarkern bezüglich des Ansprechens auf die Dupilumab-Behandlung • Redaktionelle Korrekturen <p>Amendment 2, 22. Oktober 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenführung der Protokoll R668-AD-1224.01 (ex-US) und R668-AD-1224.01(US) zu einem global gültigen Protokoll R668-AD-1224.02 • Aktualisierung der Verwendung von Emollientien • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Anforderungen der Berichterstattung von Schwangerschaften oder Schwangerschaftskomplikationen bei Partnerinnen männlicher Patienten • Änderung und Klarstellung des Abschnitts der statistischen Methoden bezüglich des MMRM (<i>Mixed effect Model with Repeated Measures</i>) • Aktualisierung des Cut-off-Datums für vorherige Studien <p>Amendment 1, 7. Juli 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Studiendesigns: Dupilumab wird jetzt gleichzeitig mit TCS verabreicht • Anpassung der Dosierung aufgrund der Ergebnisse der Interimsanalyse einer Phase-IIb-Dosisfindungs-Studie. Die gewählten Dosierungen von Dupilumab sind 300 mg QW und 300 mg Q2W • Erhöhung der Fallzahl auf 700 Patienten mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:1:3 (Dupilumab 300 mg QW (n=300), Dupilumab 300 mg Q2W (n=100) und entsprechendes Placebo (n=300)) • Änderung der Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte von Woche 12 auf Woche 16 • Klarstellung, dass verschiedene Zulassungsbehörden verschiedene 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinzufügen der kategorischen Juckreiz-Skala ○ Hinzufügen des <i>Patient Global Assessment of Treatment</i> ○ 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Entfernen von 5-DP aus der Studienbewertung ○ 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	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre 2. Chronische AD (gemäß den <i>Consensus Criteria</i> der <i>American Academy of Dermatology</i>) seit mindestens drei Jahren vor der Screening-Visite 3. Dokumentierte jüngere Geschichte (innerhalb von sechs Monaten vor der Screening-Visite) von unzureichender klinischer Antwort auf topische Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ● Unzureichende klinische Antwort ist definiert als Nicht-Erreichen und Nicht-Aufrechterhalten der Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (vergleichbar mit IGA 0 = clear bis 2 = leicht) trotz täglicher Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen TCS (\pm 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dokumentation erfolgte ein Rescreening der potentiellen Studienteilnehmer nach Erhebung der adäquaten Dokumentation</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. IGA ≥ 3 (auf der IGA-Skala von 0 bis 4) bei der Screening- und Baseline-Visite 5. ≥ 10 % läasionale, von AD betroffene 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 <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnehmer einer vorherigen klinischen Studie mit Dupilumab 2. Bekannte Überempfindlichkeit und/oder Intoleranz gegen topische Behandlungen 3. Bei der Baseline-Visite ≥ 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
		<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressive/immunomodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Steroide, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil, Janus-Kinase-Inhibitoren, Interferon-γ, Azathioprin, Methotrexat etc.) • Phototherapie für AD <p>8. Behandlung mit folgenden Biologika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Rituximab, innerhalb von sechs Monaten vor der Baseline-Visite oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist • Andere Biologika innerhalb von fünf Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen vor der Baseline-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist <p>9. Die Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 12 Wochen vor der Baseline-Visite</p> <p>10. Geplante oder erwartete Verwendung von unzulässigen Medikamenten und Verfahren</p> <p>11. Alle anderen AD-Medikamente, die die Wirksamkeit beeinträchtigen könnten oder Auswirkungen auf die Bewertung des AD-Schweregrades haben. Beispiele für solche Medikamente sind Steinkohleteer-Präparate, andere färbende topische Produkte, Produkte der traditionellen chinesischen Medizin oder alle anderen AD-Therapien, die nicht in klinischen Studien evaluiert wurden. Jede dieser Behandlungen muss mindestens sieben Tage vor Baseline beendet werden, damit ein Patient für die Studienteilnahme geeignet ist</p> <p>12. Aktive chronische oder akute Infektion, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb von zwei Wochen vor der Baseline-Visite erfordert, oder oberflächliche Hautinfektionen innerhalb von einer Woche vor der Baseline-Visite.</p> <p>Hinweis: Die Patienten konnten nach Abklingen der Infektion erneut gescreent werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte einer Immunsuppression, einschließlich opportunistischer Infektionen (z. B. Tuberkulose [TB], Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion, oder ungewöhnlich häufige, rezidivierende oder verlängerte Infektionen, beurteilt durch den Prüfarzt</p> <p>14. Regelmäßiger Solariumsbesuch (öfter als zweimal pro Woche) innerhalb von vier Wochen vor der Baseline-Visite</p> <p>15. Humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion in der Vorgeschichte oder positiver HIV-Test beim Screening</p> <p>16. Positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg), HBcAb oder Hepatitis C-Antikörper (Hepatitis C Antibody, HCV Ab) bei der Screening-Visite</p> <p>Hinweis: Bei einem nicht eindeutigen HBsAg- oder HBcAb-Testergebnis wurde der Test einmal wiederholt. Im Falle eines weiteren nicht eindeutigen Ergebnisses wurde das Ergebnis als positiv gewertet.</p> <p>17. Vorliegen eines der Kriterien, die zum Absetzen der Studienmedikation führen bei Baseline</p> <p>18. Vorhandensein von Komorbiditäten der Haut, welche die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnten</p> <p>19. Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von fünf Jahren vor der Screening-Visite, abgesehen von einem komplett behandelten Cervix-Karzinom in situ, einem vollständig behandelten und abgeschlossenen nicht-metastasierenden Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut</p> <p>20. Schwere Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen. Beispiele umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Patienten mit kurzer Lebenserwartung, Patienten mit unkontrolliertem Diabetes ($HbA1c \geq 9\%$), Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach 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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>21. Jeder andere medizinische oder psychologische Zustand (einschließlich relevanter anomaler Laborwerte beim Screening), der nach Auffassung des Prüfarztes eine neue und/oder unzureichend verstandene Krankheit bedeuten, ein unangemessenes Risiko für den Patienten aufgrund seiner Studienteilnahme darstellen, die Teilnahme des Patienten unzuverlässig machen oder die Studienuntersuchungen beeinträchtigen könnte. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>22. Diagnostizierte aktive parasitäre Infektionen; vermutetes oder hohes Risiko einer parasitären Infektion, es sei denn, klinische Untersuchungen und (wenn nötig) Laboruntersuchung schlossen eine aktive Infektion vor der Randomisierung aus</p> <p>23. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von zwei Jahren vor der Screening-Visite</p> <p>24. Geplante oder erwartete größere chirurgische Eingriffe während des Studienzeitraums</p> <p>25. Patient war Mitglied des Prüfarztteams oder seiner unmittelbaren Familie</p> <p>26. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen</p> <p>27. Sexuell aktive und gebärfähige Frauen, die nicht bereit sind, eine angemessene Verhütungsmethode zu verwenden. Eine angemessene Verhütungsmethode ist definiert als die Verwendung von wirksamen und akzeptierten Verhütungsmethoden während der gesamten Studiendauer und für 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation. Dazu gehören hormonelle Verhütungsmethoden, intrauterine Methoden oder doppelte Barrieremethoden oder ein männlicher Partner mit einer dokumentierten Vasektomie. Zusätzliche Anforderungen für eine akzeptable Empfängnisverhütung können in bestimmten Ländern auf der Grundlage lokaler Vorschriften gelten. Prüfarzte in den entsprechenden Ländern werden durch ein ergänzendes Protokollschreiben benachrichtigt.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit 162 Studienzentren in 14 Ländern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screeningphase (5 Wochen):</u></p> <p>Ab Tag -7 vor Randomisierung verwenden alle drei Behandlungsarme zweimal täglich Emollentien.</p> <p><u>Behandlungsphase (52 Wochen):</u></p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 1:</u></p> <p>Initialdosis von 600 mg Dupilumab subkutan zu Tag 1, danach wöchentlich 300 mg Dupilumab subkutan</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 2:</u></p> <p>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</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u></p> <p>Wöchentlich Verabreichung einer subkutanen Placebo-Injektion</p> <p><u>Begleittherapie:</u></p> <p>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).</p> <p>Ab Tag 1 (Baseline) beginnen alle drei Behandlungsgruppen eine TCS-Behandlung in folgender standardisierter Form:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung mittelstark wirksamer TCS einmal täglich auf Bereichen mit aktiven Läsionen (Verwendung schwach wirksamer TCS einmal täglich auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereiche etc.) oder auf Bereichen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher betrachtet wird) • Nachdem Läsionen unter Kontrolle sind (clear/läsionsfreies oder almost clear/beinahe läsionsfreies Hautbild), Wechsel von mittelstark wirksamen TCS zu schwach wirksamen TCS einmal täglich für sieben Tage; nach sieben Tagen wird die TCS-Behandlung gestoppt • Bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS. Durchführung der oben beschriebenen Step-down-Prozedur bis zur Ausheilung der Läsionen • Bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter einmal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS können Patienten mit stark oder sehr

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stark wirksamen TCS behandelt werden (Rescue-Therapie), es sei denn, TCS höherer Potenz gelten als unsicher</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachung der Patienten auf Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität; falls nötig, Reduktion oder Beendigung der TCS-Behandlung <p><u>Rescue-Therapie:</u></p> <p>Die Rescue-Therapie besteht aus stark und sehr stark wirksamen TCS, systemischen nicht-steroidalen immunsuppressiven Arzneimitteln und Phototherapie.</p> <p>TCI sind eine erlaubte Therapie und nicht Teil der Rescue-Therapie.</p> <p><u>Follow-up Phase (12 Wochen):</u></p> <p>12-wöchige Nachbeobachtung oder, bei Eignung, mögliche Teilnahme an einer offenen, einarmigen Verlängerungsstudie</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 (auf einer 5-Punkte-Skala) und einer Reduktion von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline</p> <p>Co-primäre Zielkriterien für die EU, die EU-Referenzmärkte und Japan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, welche den EASI 75 (75 % Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert) zu Woche 16 erreichen • Anteil der Patienten mit einem IGA 0 oder 1 (auf einer 5-Punkte-Skala) und einer Reduktion von ≥ 2 Punkten zu Woche 16 gegenüber Baseline <p><u>Sekundäre Key-Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 3 zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 4 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS ≥ 4 zu Woche 2 <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Juckreiz-Symptomatik auf der Peak Pruritus NRS zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des EASI Score zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung der BSA zu Woche 16 gegenüber Baseline • Prozentuale Veränderung des SCORAD zu Woche 16 gegenüber Baseline • Veränderung des DLQI zu Woche 16 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
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen IGA 0 oder 1 zu Woche 16 erreichen und bei mindestens sechs der neun folgenden vierwöchentlichen Visiten (der Visiten zu Woche 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 und 52) einen IGA 0 oder 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
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Endpunkts „verwendete Menge von TCS/TCI in Gewicht“ in „Anteil der Tage ohne Verwendung topischer Arzneimittel zur Behandlung der AD“ • Aktualisierung der Definition des Endpunktes Hautinfektionen und Einordnung am Ende der hierarchischen Testprozedur • Hinzufügen der Endpunkte SNOT-22 und ACQ-5 und Einordnung als weitere sekundäre Endpunkte zu der hierarchischen Testprozedur • Hinzufügen des Interaktionstests zur Subgruppenanalyse • Statistische Methodik zur Analyse der jährlichen Eventrate der symptomatischen Schübe, Hautinfektionen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Aktualisierung des Algorithmus zur Rescue-Therapie <p>Es gab ein Addendum des SAP, welches zusätzliche Analysen zur Bewertung des Anteils der Patienten mit einer „Normalisierung“ der Biomarker-Konzentrationen (Shift von oberhalb des normalen Bereichs zu innerhalb des normalen Bereichs) zu Woche 16 und Woche 52 für Gesamt-IgE, allergenspezifische IgEs und Thymusaktivitätsreguliertes Chemokin (TARC)</p> <p>Zusätzlich wurden nach dem Database-Lock folgende Änderungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine dritte Art der Zusammenfassung der UE Rate pro 100 Patienten-Jahre wurde hinzugefügt: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patienten-Jahre adjustiert mit der Gesamtstudienzeit, 16 Wochen Behandlungszeitraum oder der Follow-up-Phase • Eine Sicherheitsanalyse während des 16-wöchigen Behandlungszeitraums wurde hinzugefügt, um zusätzliche Daten über die Sicherheit von Dupilumab + TCS zu einem ähnlichen Zeitpunkt früherer Studien zur Dupilumab-Monotherapie zu erhalten. • Eine zusätzliche Analyse der Konjunktivitis wurde hinzugefügt. • Eine Post-hoc-Analyse der Korrelation zwischen Baseline-TARC und prozentualer Veränderung des EASI-Scores ab Baseline <p>Die Analyse des explorativen Endpunkts "Zeit bis zum ersten Therapieversagen (IGA > 2) der IGA 0- und-1-Responder zu Woche 52 bis zum Behandlungsende" wurde nicht durchgeführt, da die Analyse für die primäre Analyse nicht anwendbar war.</p>
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wird geschätzt, dass mit 300 Patienten in Dupilumab-Gruppe 1, 100 Patienten in Dupilumab-Gruppe 2 und 300 Patienten in der Kontrollgruppe die Studie eine Power von 99 % hat, um in beiden Vergleichen (Dupilumab-Gruppe 1 vs. Kontrollgruppe und Dupilumab-Gruppe 2 vs. Kontrollgruppe) in Bezug auf die Patienten, welche zu Woche 16 einen IGA-Score von 0 oder 1 erreichen, einen Unterschied von 29 % zwischen der Behandlung mit Dupilumab und der Behandlung mit Placebo festzustellen; dabei wird angenommen, dass der Anteil für Dupilumab bei 38 % und für Placebo bei 9 % liegt.</p> <p>Mit derselben Anzahl an Patienten wird in beiden Vergleichen auch eine Power von 99 % erreicht, wenn man annimmt, dass der Anteil der Patienten, die zu Woche 16 einen EASI 75 erreichen, für Dupilumab bei 58 % und für Placebo bei 15 % liegt.</p> <p>Die Berechnungen der Power basieren auf einem 2-seitigen 0,025-Signifikanzniveau, um die Multiplizität der beiden Vergleiche zu berücksichtigen.</p>
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)	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:1:3 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 vs. IGA 4) • Region (Asien und Pazifik, Ost-Europa, Nord- und Süd-Amerika und West-Europa)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	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	<p><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.</p> <p><u>Per Protocol-Analysis-Set (PPS):</u> Alle Patienten des FAS ohne schwere wirksamkeitsbezogenen Protokollverletzungen</p> <p><u>Woche 52 Analysis-Set:</u> Diese Population beinhaltet alle Patienten, die ab dem Cut-Off-Datum randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. Zusätzlich gibt es zu Woche 52 ein entsprechendes PPS.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAF):</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Das SAF wird für die Sicherheits-Analysen und die Analysen der Compliance/Administration der Behandlung verwendet.</p> <p><u>Andere Analyse-Sets:</u> Die Pharmakokinetik-Population (PK-Population) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine valide PK-Messung nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen. Das ADA (<i>Anti-Drug-Antibody</i>) 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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fehlende Werte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn das Startdatum eines unerwünschten Ereignisses oder einer Begleitmedikation unvollständig ist oder fehlt, wird angenommen, dass es nach Erhalt der Studienmedikation eingetreten ist, es sei denn, ein unvollständiges Datum (z. B. Monat und Jahr) zeigt deutlich, dass das Ereignis vor Erhalt der Studienmedikation eingetreten ist. Falls das teilweise fehlende Datum auf das gleiche Datum wie die Studienmedikation hinweist, wird das fehlende Datum durch das Datum der Studienmedikation imputiert, anderenfalls wird der fehlende Tag oder Monat durch den ersten Tag oder Monat imputiert • Es erfolgt keine Imputation für fehlende Labordaten, Elektrokardiogramm-Daten, Vitalparameter oder körperliche Untersuchungen <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Der Vergleich der primären Endpunkte wird mit der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt (Adjustierungsvariablen: Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA 3 vs. IGA 4) und Region). Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie oder Studienabbruch werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>)-Methode nach Zensierung für Rescue-Therapie oder Studienabbruch • Alle beobachteten Daten, unabhängig davon, ob Rescue-Therapie eingesetzt wurde oder Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden; Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gezählt • Alle beobachteten Daten, unabhängig davon, ob Rescue-Therapie eingesetzt wurde oder Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden; Patienten mit fehlenden Werten werden nicht als Non-Responder gezählt <p>Für binäre sekundäre Endpunkte werden dieselben Analyse-Methoden verwendet wie für den primären Endpunkt.</p> <p>Die Analyse der stetigen Endpunkte erfolgt für die EU, EU-Referenzmärkte und Japan mittels MMRM, um fehlende Werte zu berücksichtigen.</p> <p>Für die USA und deren Referenzmärkte erfolgt für fehlende Werte eine multiple Imputation mittels Markov Monte Carlo Algorithmus und die Analyse mittels ANCOVA (<i>Analysis of Covariance</i>).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit Verwendung von Rescue-Therapie werden als fehlend gewertet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse des MMRM oder der multiplen Imputation mittels der LOCF-Methode, WOCF (<i>Worst-Observed-Case-Forward</i>)-Methode und ANCOVA mit allen beobachteten Daten, unabhängig davon, ob Rescue-Therapie verwendet wurde oder Daten nach dem Studienabbruch erhoben wurden, ohne eine Imputation für fehlende Werte</p> <p>In den Analysen für die USA und deren Referenzmärkte erfolgt, falls der primäre Endpunkt ein signifikantes Ergebnis (0,025-Signifikanzniveau) aufweist, für die sekundären Endpunkte eine hierarchische Testprozedur.</p> <p>In der EU und deren Referenzmärkten erfolgt, falls beide primären Endpunkte ein signifikantes Ergebnis (0,025-Signifikanzniveau) aufweisen, für die sekundären Endpunkte eine hierarchische Testprozedur.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitalparameter • Laborparameter • Biomarker • <i>Treatment Compliance</i> • <i>Analysis of Drug Concentration Data</i> • <i>Analysis of ADA-Data</i> <p>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.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es werden Subgruppenanalysen basierend auf dem FAS berechnet, stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 18 - < 40 / ≥ 40 - < 65 / ≥ 65) • Geschlecht (weiblich / männlich) • Ethnische Herkunft: Hispanisch oder Latinos (ja / nein) • Abstammung (kaukasisch / schwarz / asiatisch / andere) • Dauer der AD (< 26 Jahre / ≥ 26 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gruppe 1: inadäquate Responder ○ Gruppe 2: inadäquate Responder oder CsA-Intoleranz ○ Gruppe 3: Patienten, welche annähernd der Population von Studie CAFE (R668-AD-1424) entsprechen, bestehend aus Gruppe 2 und CsA-naiven Patienten
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

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 1(QW):</u> a) 315 b) 315 c) 315 <u>Dupilumab-Gruppe 2 (Q2W):</u> a) 106 b) 110 c) 106 <u>Kontrollgruppe:</u> a) 319 b) 315 c) 319
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: September 2014 Datenschnitt der primären Analyse: 27. April 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

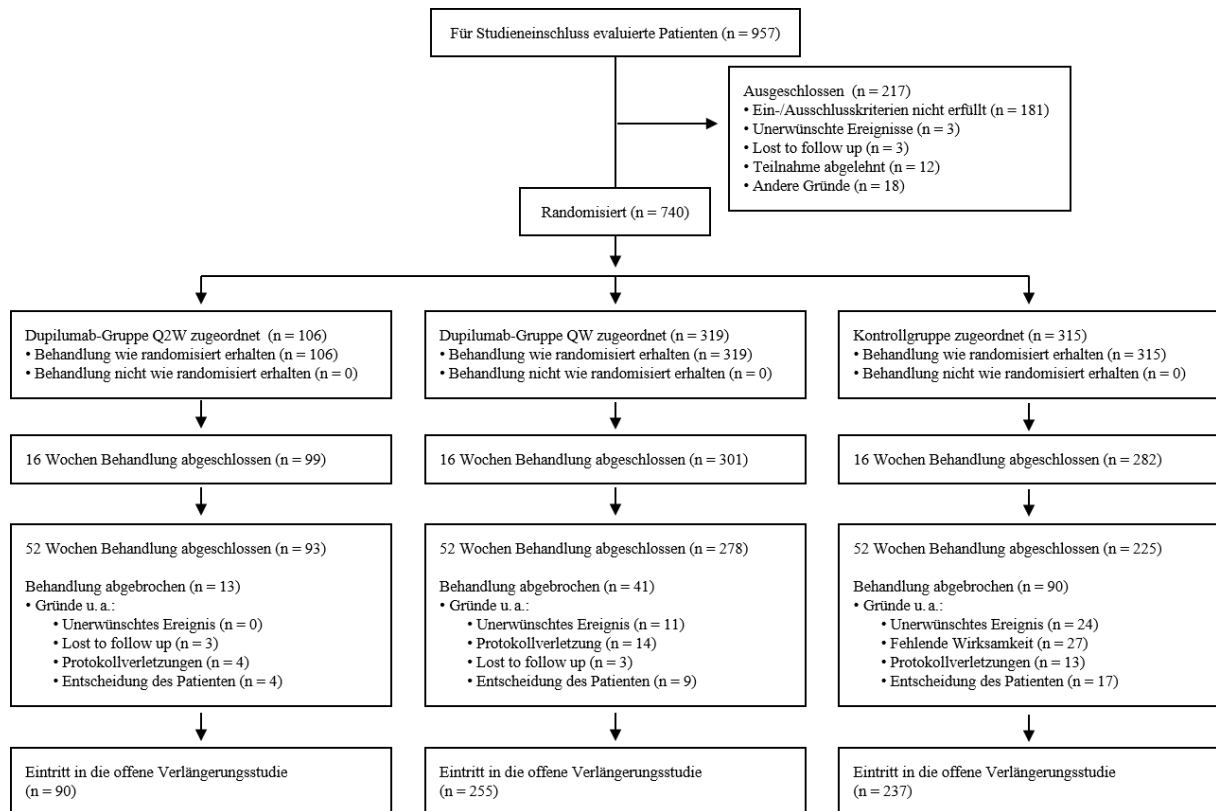


Abbildung 4-38 (Anhang): Flow-Chart für den Patientenfluss des Gesamtpopulation der Studie CHRONOS

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 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie: PRESCHOOL (R668-AD-1539)

Studie: PRESCHOOL (R668-AD-1539)

Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen:

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 Months to < 6 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis	CSR
Clinical Study Protocol A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 Months to < 6 Years 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 PRESCHOOL handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Studiauswertung 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 neinAngaben 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 Studiauswertung 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.

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 Studiauswertung 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 Studiauswertung 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 Patientenanzahl.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand des Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig 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 neinAngaben 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 Studiauswertung 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand des Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunkts erfolgte anhand des Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 und Schlafqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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: Hautschmerzen – Skin Pain NRS

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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 oder IDQOL

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 Entblinding für die Durchführung der Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety Analysis Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHRONOS (AD-1224)

Studie: CHRONOS (R668-AD-1224)

Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study To Demonstrate The Efficacy And Long-Term Safety Of Dupilumab In Adult Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis	CSR
Clinical Study Protocol A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study To Demonstrate The Efficacy And Long-Term Safety Of Dupilumab In Adult Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis	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.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Studiauswertung 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 neinAngaben 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 Studiauswertung 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 Studiauswertung 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig 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 neinAngaben 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 Studiauswertung 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 neinAngaben 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 umfangreichen Erfassung der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 neinAngaben 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 Studiauswertung 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), welches alle randomisierten Patienten mit einschließt. Das ITT-Prinzip wurde 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 neinAngaben 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 Studiauswertung 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit dem Safety Analysis Set ausgewertet, welches alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

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.

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

G.1: MMRM-Analyse von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten**PRESCHOOL****MMRM-Analyse: prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS)**

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Baseline		
Number	79	83
Mean (SD)	7.63 (1.489)	7.51 (1.322)
Week 1		
Number	77	82
Mean (SD)	7.30 (1.266)	6.71 (1.239)
Percent change from baseline		
Number	77	82
Mean (SD)	-0.70 (33.607)	-9.82 (13.284)
LS Mean (SE) ^a	-0.76 (2.669)	-10.87 (2.575)
LS Mean difference (SE) ^a		-10.11 (3.524)
(95% CI)		(-17.073 to -3.148)
Hedges'g (95% CI)		-0.45 (-0.763 to -0.141)
p-value		0.0047
Week 2		
Number	77	82
Mean (SD)	7.20 (1.409)	5.77 (1.569)
Percent change from baseline		
Number	77	82
Mean (SD)	-2.76 (29.343)	-21.08 (22.466)
LS Mean (SE) ^a	-2.83 (2.672)	-22.34 (2.583)
LS Mean difference (SE) ^a		-19.51 (3.530)
(95% CI)		(-26.482 to -12.539)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Hedges'g (95% CI)		-0.87 (-1.181 to -0.559)
p-value		<.0001
Week 3		
Number	76	83
Mean (SD)	6.97 (1.674)	5.02 (1.794)
Percent change from baseline		
Number	76	83
Mean (SD)	-3.75 (48.993)	-31.67 (24.266)
LS Mean (SE) ^a	-3.73 (3.975)	-33.02 (3.842)
LS Mean difference (SE) ^a		-29.29 (5.408)
(95% CI)		(-39.969 to -18.606)
Hedges'g (95% CI)		-0.85 (-1.162 to -0.541)
p-value		<.0001
Week 4		
Number	74	82
Mean (SD)	6.80 (1.586)	4.72 (1.955)
Percent change from baseline		
Number	74	82
Mean (SD)	-6.38 (39.659)	-35.70 (26.526)
LS Mean (SE) ^a	-6.59 (3.471)	-36.85 (3.347)
LS Mean difference (SE) ^a		-30.26 (4.682)
(95% CI)		(-39.510 to -21.010)
Hedges'g (95% CI)		-1.02 (-1.330 to -0.707)
p-value		<.0001
Week 5		
Number	75	81
Mean (SD)	6.62 (1.720)	4.29 (2.042)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Percent change from baseline		
Number	75	81
Mean (SD)	-9.27 (42.364)	-41.71 (27.118)
LS Mean (SE) ^a	-8.57 (3.742)	-42.71 (3.616)
LS Mean difference (SE) ^a		-34.14 (5.075)
(95% CI)		(-44.164 to -24.114)
Hedges'g (95% CI)		-1.06 (-1.373 to -0.749)
p-value		<.0001
Week 6		
Number	72	81
Mean (SD)	6.56 (1.789)	4.26 (2.018)
Percent change from baseline		
Number	72	81
Mean (SD)	-9.38 (45.920)	-42.17 (26.319)
LS Mean (SE) ^a	-8.41 (3.911)	-43.21 (3.773)
LS Mean difference (SE) ^a		-34.80 (5.312)
(95% CI)		(-45.292 to -24.307)
Hedges'g (95% CI)		-1.03 (-1.346 to -0.722)
p-value		<.0001
Week 7		
Number	70	81
Mean (SD)	6.54 (1.997)	4.01 (2.102)
Percent change from baseline		
Number	70	81
Mean (SD)	-8.01 (55.679)	-45.95 (27.254)
LS Mean (SE) ^a	-7.29 (4.528)	-47.05 (4.361)
LS Mean difference (SE) ^a		-39.76 (6.181)
(95% CI)		(-51.970 to -27.553)
Hedges'g (95% CI)		-1.02 (-1.328 to -0.704)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
p-value		<.0001
Week 8		
Number	70	81
Mean (SD)	6.45 (1.975)	3.84 (2.055)
Percent change from baseline		
Number	70	81
Mean (SD)	-9.18 (55.946)	-48.27 (26.441)
LS Mean (SE) ^a	-8.78 (4.550)	-49.34 (4.380)
LS Mean difference (SE) ^a		-40.56 (6.210)
(95% CI)		(-52.825 to -28.294)
Hedges'g (95% CI)		-1.03 (-1.344 to -0.720)
p-value		<.0001
Week 9		
Number	71	78
Mean (SD)	6.22 (2.142)	3.73 (2.038)
Percent change from baseline		
Number	71	78
Mean (SD)	-18.26 (27.130)	-49.78 (27.001)
LS Mean (SE) ^a	-11.59 (4.739)	-50.59 (4.567)
LS Mean difference (SE) ^a		-39.00 (6.482)
(95% CI)		(-51.832 to -26.165)
Hedges'g (95% CI)		-0.95 (-1.263 to -0.637)
p-value		<.0001
Week 10		
Number	71	77
Mean (SD)	6.40 (2.203)	3.78 (2.170)
Percent change from baseline		

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Number	71	77
Mean (SD)	-10.55 (56.317)	-48.88 (29.517)
LS Mean (SE) ^a	-10.49 (4.712)	-50.12 (4.535)
LS Mean difference (SE) ^a		-39.63 (6.439)
(95% CI)		(-52.345 to -26.911)
Hedges'g (95% CI)		-0.98 (-1.288 to -0.662)
p-value		<.0001
Week 11		
Number	70	79
Mean (SD)	6.33 (2.154)	3.78 (2.256)
Percent change from baseline		
Number	70	79
Mean (SD)	-11.59 (56.291)	-49.02 (30.441)
LS Mean (SE) ^a	-11.53 (4.766)	-50.58 (4.584)
LS Mean difference (SE) ^a		-39.05 (6.513)
(95% CI)		(-51.912 to -26.185)
Hedges'g (95% CI)		-0.95 (-1.261 to -0.636)
p-value		<.0001
Week 12		
Number	68	75
Mean (SD)	6.23 (2.136)	3.69 (2.224)
Percent change from baseline		
Number	68	75
Mean (SD)	-18.53 (27.034)	-50.39 (30.745)
LS Mean (SE) ^a	-13.21 (4.583)	-51.14 (4.392)
LS Mean difference (SE) ^a		-37.93 (6.243)
(95% CI)		(-50.298 to -25.569)
Hedges'g (95% CI)		-0.96 (-1.278 to -0.649)
p-value		<.0001

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Week 13		
Number	65	78
Mean (SD)	6.03 (2.204)	3.55 (2.165)
Percent change from baseline		
Number	65	78
Mean (SD)	-20.69 (27.855)	-52.41 (28.490)
LS Mean (SE) ^a	-14.32 (4.682)	-52.74 (4.476)
LS Mean difference (SE) ^a		-38.42 (6.375)
(95% CI)		(-51.056 to -25.779)
Hedges'g (95% CI)		-0.96 (-1.269 to -0.641)
p-value		<.0001
Week 14		
Number	64	77
Mean (SD)	5.97 (2.329)	3.54 (2.366)
Percent change from baseline		
Number	64	77
Mean (SD)	-22.95 (28.630)	-52.28 (31.601)
LS Mean (SE) ^a	-16.58 (4.729)	-53.87 (4.502)
LS Mean difference (SE) ^a		-37.29 (6.428)
(95% CI)		(-50.051 to -24.530)
Hedges'g (95% CI)		-0.92 (-1.239 to -0.607)
p-value		<.0001
Week 15		
Number	62	75
Mean (SD)	5.80 (2.338)	3.68 (2.206)
Percent change from baseline		
Number	62	75

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	-24.56 (29.718)	-50.56 (30.557)
LS Mean (SE) ^a	-18.28 (4.658)	-52.20 (4.435)
LS Mean difference (SE) ^a		-33.93 (6.328)
(95% CI)		(-46.480 to -21.371)
Hedges'g (95% CI)		-0.85 (-1.170 to -0.538)
p-value		<.0001
Week 16		
Number	64	73
Mean (SD)	5.97 (2.202)	3.45 (2.105)
Percent change from baseline		
Number	64	73
Mean (SD)	-23.06 (26.638)	-53.47 (28.701)
LS Mean (SE) ^a	-18.13 (4.177)	-54.29 (3.956)
LS Mean difference (SE) ^a		-36.16 (5.635)
(95% CI)		(-47.359 to -24.962)
Hedges'g (95% CI)		-1.03 (-1.347 to -0.710)
p-value		<.0001

MMRM-Analyse: Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS)

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number	79	83
Mean (SD)	7.63 (1.489)	7.51 (1.322)
Week 1		
Number	77	82
Mean (SD)	7.30 (1.266)	6.71 (1.239)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Change from baseline		
Number	77	82
Mean (SD)	-0.34 (1.284)	-0.80 (1.050)
LS Mean (SE) ^a	-0.32 (0.122)	-0.84 (0.118)
LS Mean difference (SE) ^a		-0.51 (0.157)
(95% CI)		(-0.823 to -0.203)
Hedges'g (95% CI)		-0.52 (-0.828 to -0.204)
p-value		0.0013
Week 2		
Number	77	82
Mean (SD)	7.20 (1.409)	5.77 (1.569)
Change from baseline		
Number	77	82
Mean (SD)	-0.44 (1.341)	-1.73 (1.931)
LS Mean (SE) ^a	-0.42 (0.166)	-1.78 (0.161)
LS Mean difference (SE) ^a		-1.37 (0.222)
(95% CI)		(-1.803 to -0.927)
Hedges'g (95% CI)		-0.97 (-1.281 to -0.659)
p-value		<.0001
Week 3		
Number	76	83
Mean (SD)	6.97 (1.674)	5.02 (1.794)
Change from baseline		
Number	76	83
Mean (SD)	-0.65 (1.830)	-2.49 (2.101)
LS Mean (SE) ^a	-0.63 (0.198)	-2.55 (0.191)
LS Mean difference (SE) ^a		-1.92 (0.268)
(95% CI)		(-2.447 to -1.390)
Hedges'g (95% CI)		-1.13 (-1.440 to -0.818)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
p-value		<.0001
Week 4		
Number	74	82
Mean (SD)	6.80 (1.586)	4.72 (1.955)
Change from baseline		
Number	74	82
Mean (SD)	-0.80 (1.752)	-2.79 (2.263)
LS Mean (SE) ^a	-0.78 (0.204)	-2.84 (0.196)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.06 (0.276)
(95% CI)		(-2.601 to -1.512)
Hedges'g (95% CI)		-1.18 (-1.490 to -0.866)
p-value		<.0001
Week 5		
Number	75	81
Mean (SD)	6.62 (1.720)	4.29 (2.042)
Change from baseline		
Number	75	81
Mean (SD)	-1.04 (1.980)	-3.22 (2.291)
LS Mean (SE) ^a	-0.97 (0.218)	-3.26 (0.210)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.29 (0.296)
(95% CI)		(-2.877 to -1.707)
Hedges'g (95% CI)		-1.22 (-1.536 to -0.912)
p-value		<.0001
Week 6		
Number	72	81
Mean (SD)	6.56 (1.789)	4.26 (2.018)
Change from baseline		

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Number	72	81
Mean (SD)	-1.05 (2.017)	-3.25 (2.306)
LS Mean (SE) ^a	-0.95 (0.222)	-3.29 (0.213)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.34 (0.301)
(95% CI)		(-2.936 to -1.748)
Hedges'g (95% CI)		-1.23 (-1.545 to -0.920)
p-value		<.0001
Week 7		
Number	70	81
Mean (SD)	6.54 (1.997)	4.01 (2.102)
Change from baseline		
Number	70	81
Mean (SD)	-1.03 (2.344)	-3.50 (2.298)
LS Mean (SE) ^a	-0.95 (0.237)	-3.55 (0.227)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.60 (0.322)
(95% CI)		(-3.236 to -1.963)
Hedges'g (95% CI)		-1.28 (-1.594 to -0.967)
p-value		<.0001
Week 8		
Number	70	81
Mean (SD)	6.45 (1.975)	3.84 (2.055)
Change from baseline		
Number	70	81
Mean (SD)	-1.11 (2.300)	-3.67 (2.236)
LS Mean (SE) ^a	-1.04 (0.233)	-3.71 (0.223)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.67 (0.317)
(95% CI)		(-3.292 to -2.042)
Hedges'g (95% CI)		-1.34 (-1.652 to -1.025)
p-value		<.0001

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Week 9		
Number	71	78
Mean (SD)	6.22 (2.142)	3.73 (2.038)
Change from baseline		
Number	71	78
Mean (SD)	-1.48 (2.189)	-3.80 (2.253)
LS Mean (SE) ^a	-1.26 (0.245)	-3.80 (0.235)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.53 (0.334)
(95% CI)		(-3.192 to -1.873)
Hedges'g (95% CI)		-1.21 (-1.521 to -0.893)
p-value		<.0001
Week 10		
Number	71	77
Mean (SD)	6.40 (2.203)	3.78 (2.170)
Change from baseline		
Number	71	77
Mean (SD)	-1.20 (2.450)	-3.74 (2.398)
LS Mean (SE) ^a	-1.17 (0.257)	-3.79 (0.246)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.62 (0.349)
(95% CI)		(-3.311 to -1.930)
Hedges'g (95% CI)		-1.20 (-1.511 to -0.881)
p-value		<.0001
Week 11		
Number	70	79
Mean (SD)	6.33 (2.154)	3.78 (2.256)
Change from baseline		
Number	70	79

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	-1.26 (2.322)	-3.73 (2.434)
LS Mean (SE) ^a	-1.22 (0.255)	-3.82 (0.244)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.60 (0.347)
(95% CI)		(-3.286 to -1.917)
Hedges'g (95% CI)		-1.19 (-1.509 to -0.880)
p-value		<.0001
Week 12		
Number	68	75
Mean (SD)	6.23 (2.136)	3.69 (2.224)
Change from baseline		
Number	68	75
Mean (SD)	-1.47 (2.061)	-3.87 (2.435)
LS Mean (SE) ^a	-1.31 (0.256)	-3.86 (0.243)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.55 (0.347)
(95% CI)		(-3.236 to -1.865)
Hedges'g (95% CI)		-1.18 (-1.492 to -0.860)
p-value		<.0001
Week 13		
Number	65	78
Mean (SD)	6.03 (2.204)	3.55 (2.165)
Change from baseline		
Number	65	78
Mean (SD)	-1.65 (2.222)	-4.00 (2.354)
LS Mean (SE) ^a	-1.42 (0.262)	-3.97 (0.248)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.54 (0.355)
(95% CI)		(-3.244 to -1.840)
Hedges'g (95% CI)		-1.14 (-1.461 to -0.829)
p-value		<.0001

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Week 14		
Number	64	77
Mean (SD)	5.97 (2.329)	3.54 (2.366)
Change from baseline		
Number	64	77
Mean (SD)	-1.81 (2.236)	-3.98 (2.587)
LS Mean (SE) ^a	-1.56 (0.274)	-4.06 (0.258)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.51 (0.370)
(95% CI)		(-3.238 to -1.774)
Hedges'g (95% CI)		-1.09 (-1.407 to -0.771)
p-value		<.0001
Week 15		
Number	62	75
Mean (SD)	5.80 (2.338)	3.68 (2.206)
Change from baseline		
Number	62	75
Mean (SD)	-1.93 (2.286)	-3.92 (2.498)
LS Mean (SE) ^a	-1.68 (0.266)	-3.96 (0.250)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.28 (0.360)
(95% CI)		(-2.988 to -1.567)
Hedges'g (95% CI)		-1.02 (-1.341 to -0.704)
p-value		<.0001
Week 16		
Number	64	73
Mean (SD)	5.97 (2.202)	3.45 (2.105)
Change from baseline		
Number	64	73
Mean (SD)	-1.80 (2.029)	-4.10 (2.409)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (MMRM regardless rescue treatment use)		
LS Mean (SE) ^a	-1.59 (0.256)	-4.10 (0.240)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.51 (0.345)
(95% CI)		(-3.196 to -1.831)
Hedges'g (95% CI)		-1.18 (-1.506 to -0.863)
p-value		<.0001
Placebo (N=59)	-1.62 (0.299)	-1.52 (2.016)
	7.52 (1.636)	57

MMRM-Analyse: Veränderung des POEM

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
POEM total score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number	79	83
Mean (SD)	23.29 (4.039)	23.10 (4.490)
Week 2		
Number	78	83
Mean (SD)	20.56 (5.317)	16.23 (7.137)
Change from baseline		
Number	78	83
Mean (SD)	-2.79 (4.421)	-6.87 (7.549)
LS Mean (SE) ^a	-3.24 (0.722)	-7.38 (0.696)
LS Mean difference (SE) ^a		-4.14 (0.940)
(95% CI)		(-6.000 to -2.287)
Hedges'g (95% CI)		-0.69 (-1.003 to -0.382)
p-value		<.0001
Week 4		
Number	77	83
Mean (SD)	20.18 (5.515)	11.88 (6.781)
Change from baseline		

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
POEM total score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Number	77	83
Mean (SD)	-3.13 (5.471)	-11.22 (6.827)
LS Mean (SE) ^a	-3.57 (0.709)	-11.73 (0.682)
LS Mean difference (SE) ^a		-8.17 (0.919)
(95% CI)		(-9.983 to -6.351)
Hedges'g (95% CI)		-1.40 (-1.709 to -1.087)
p-value		<.0001
Week 8		
Number	76	82
Mean (SD)	19.17 (6.234)	9.70 (7.078)
Change from baseline		
Number	76	82
Mean (SD)	-4.08 (6.008)	-13.45 (7.567)
LS Mean (SE) ^a	-4.53 (0.773)	-13.99 (0.743)
LS Mean difference (SE) ^a		-9.46 (1.014)
(95% CI)		(-11.464 to -7.456)
Hedges'g (95% CI)		-1.47 (-1.783 to -1.160)
p-value		<.0001
Week 12		
Number	77	82
Mean (SD)	18.16 (6.865)	10.23 (7.738)
Change from baseline		
Number	77	82
Mean (SD)	-5.14 (6.790)	-12.80 (7.771)
LS Mean (SE) ^a	-5.63 (0.839)	-13.39 (0.809)
LS Mean difference (SE) ^a		-7.76 (1.112)
(95% CI)		(-9.952 to -5.559)
Hedges'g (95% CI)		-1.10 (-1.410 to -0.788)
p-value		<.0001

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
POEM total score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Week 16		
Number	76	83
Mean (SD)	17.83 (6.726)	10.30 (8.054)
Change from baseline		
Number	76	83
Mean (SD)	-5.49 (6.070)	-12.80 (8.572)
LS Mean (SE) ^a	-5.89 (0.857)	-13.31 (0.823)
LS Mean difference (SE) ^a (95% CI)		-7.42 (1.135) (-9.666 to -5.180)
Hedges'g (95% CI)		-1.03 (-1.342 to -0.719)
p-value		<.0001

MMRM-Analyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
SCORAD sleep loss score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number	79	83
Mean (SD)	7.02 (2.113)	7.14 (2.319)
Week 1		
Number	74	81
Mean (SD)	6.44 (2.497)	5.72 (2.561)
Change from baseline		
Number	74	81
Mean (SD)	-0.57 (2.751)	-1.47 (2.195)
LS Mean (SE) ^a	-0.63 (0.282)	-1.40 (0.268)
LS Mean difference (SE) ^a (95% CI)		-0.77 (0.365) (-1.492 to -0.048)
Hedges'g (95% CI)		-0.34 (-0.651 to -0.021)
p-value		0.0366

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
SCORAD sleep loss score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Week 2		
Number	77	83
Mean (SD)	6.49 (2.467)	5.09 (2.761)
Change from baseline		
Number	77	83
Mean (SD)	-0.50 (2.809)	-2.05 (3.089)
LS Mean (SE) ^a	-0.58 (0.304)	-2.02 (0.291)
LS Mean difference (SE) ^a		-1.44 (0.399)
(95% CI)		(-2.225 to -0.648)
Hedges'g (95% CI)		-0.57 (-0.877 to -0.255)
p-value		0.0004
Week 4		
Number	77	83
Mean (SD)	5.99 (2.704)	3.72 (3.002)
Change from baseline		
Number	77	83
Mean (SD)	-1.01 (3.153)	-3.42 (3.182)
LS Mean (SE) ^a	-1.13 (0.332)	-3.38 (0.319)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.25 (0.441)
(95% CI)		(-3.122 to -1.382)
Hedges'g (95% CI)		-0.80 (-1.115 to -0.493)
p-value		<.0001
Week 8		
Number	76	82
Mean (SD)	5.87 (2.859)	2.45 (2.737)
Change from baseline		
Number	76	82

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
SCORAD sleep loss score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	-1.15 (3.226)	-4.67 (3.098)
LS Mean (SE) ^a	-1.19 (0.326)	-4.67 (0.313)
LS Mean difference (SE) ^a		-3.48 (0.432)
(95% CI)		(-4.333 to -2.627)
Hedges'g (95% CI)		-1.27 (-1.584 to -0.960)
p-value		<.0001
Week 12		
Number	77	82
Mean (SD)	5.16 (3.235)	2.64 (2.969)
Change from baseline		
Number	77	82
Mean (SD)	-1.87 (3.389)	-4.49 (3.522)
LS Mean (SE) ^a	-1.92 (0.358)	-4.47 (0.345)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.55 (0.479)
(95% CI)		(-3.501 to -1.608)
Hedges'g (95% CI)		-0.84 (-1.152 to -0.529)
p-value		<.0001
Week 16		
Number	75	83
Mean (SD)	4.77 (2.959)	2.51 (2.938)
Change from baseline		
Number	75	83
Mean (SD)	-2.28 (3.393)	-4.63 (3.329)
LS Mean (SE) ^a	-2.26 (0.347)	-4.59 (0.332)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.34 (0.462)
(95% CI)		(-3.250 to -1.426)
Hedges'g (95% CI)		-0.80 (-1.112 to -0.488)
p-value		<.0001

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

MMRM-Analyse: Veränderung der Sleep Quality NRS

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of caregiver s sleep quality score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number	79	81
Mean (SD)	4.62 (2.092)	4.95 (1.899)
Week 1		
Number	78	83
Mean (SD)	5.05 (1.962)	5.19 (1.630)
Change from baseline		
Number	78	81
Mean (SD)	0.44 (1.175)	0.25 (1.095)
LS Mean (SE) ^a	0.37 (0.125)	0.27 (0.121)
LS Mean difference (SE) ^a		-0.10 (0.162)
(95% CI)		(-0.421 to 0.221)
Hedges'g (95% CI)		-0.10 (-0.411 to 0.216)
p-value		0.5395
Week 2		
Number	76	82
Mean (SD)	5.22 (2.029)	5.88 (1.482)
Change from baseline		
Number	76	80
Mean (SD)	0.63 (1.636)	0.90 (1.467)
LS Mean (SE) ^a	0.54 (0.157)	0.95 (0.153)
LS Mean difference (SE) ^a		0.42 (0.210)
(95% CI)		(0.002 to 0.831)
Hedges'g (95% CI)		0.32 (0.002 to 0.632)
p-value		0.0487
Week 4		

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of caregiver s sleep quality score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Number	74	82
Mean (SD)	5.39 (2.029)	6.57 (1.657)
Change from baseline		
Number	74	80
Mean (SD)	0.85 (1.621)	1.56 (2.032)
LS Mean (SE) ^a	0.70 (0.184)	1.66 (0.177)
LS Mean difference (SE) ^a		0.96 (0.248)
(95% CI)		(0.467 to 1.449)
Hedges'g (95% CI)		0.62 (0.303 to 0.938)
p-value		0.0002
Week 16		
Number	62	70
Mean (SD)	6.03 (1.811)	7.33 (1.631)
Change from baseline		
Number	62	70
Mean (SD)	1.53 (2.181)	2.45 (2.246)
LS Mean (SE) ^a	1.33 (0.211)	2.51 (0.198)
LS Mean difference (SE) ^a		1.17 (0.283)
(95% CI)		(0.615 to 1.734)
Hedges'g (95% CI)		0.71 (0.373 to 1.051)
p-value		<.0001

MMRM-Analyse: Veränderung der Skin Pain NRS

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of skin pain score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number	78	81
Mean (SD)	7.16 (1.841)	6.83 (1.760)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of skin pain score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Week 1		
Number	77	82
Mean (SD)	6.61 (1.916)	5.97 (1.696)
Change from baseline		
Number	76	80
Mean (SD)	-0.47 (1.547)	-0.87 (1.193)
LS Mean (SE) ^a	-0.41 (0.159)	-0.88 (0.154)
LS Mean difference (SE) ^a		-0.47 (0.205)
(95% CI)		(-0.877 to -0.069)
Hedges'g (95% CI)		-0.37 (-0.685 to -0.054)
p-value		0.0221
Week 2		
Number	77	82
Mean (SD)	6.38 (2.015)	4.99 (2.015)
Change from baseline		
Number	76	80
Mean (SD)	-0.69 (1.702)	-1.82 (2.146)
LS Mean (SE) ^a	-0.59 (0.209)	-1.87 (0.204)
LS Mean difference (SE) ^a		-1.28 (0.280)
(95% CI)		(-1.833 to -0.728)
Hedges'g (95% CI)		-0.73 (-1.046 to -0.415)
p-value		<.0001
Week 4		
Number	74	82
Mean (SD)	6.06 (2.161)	3.85 (2.281)
Change from baseline		
Number	73	80

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of skin pain score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	-0.96 (2.045)	-2.98 (2.459)
LS Mean (SE) ^a	-0.88 (0.243)	-3.02 (0.234)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.14 (0.327)
(95% CI)		(-2.785 to -1.494)
Hedges'g (95% CI)		-1.05 (-1.366 to -0.733)
p-value		<.0001
Week 16		
Number	64	72
Mean (SD)	5.35 (2.547)	2.61 (2.133)
Change from baseline		
Number	63	72
Mean (SD)	-1.85 (2.070)	-4.21 (2.591)
LS Mean (SE) ^a	-1.64 (0.277)	-4.23 (0.260)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.59 (0.371)
(95% CI)		(-3.325 to -1.858)
Hedges'g (95% CI)		-1.18 (-1.516 to -0.847)
p-value		<.0001

MMRM-Analyse: Veränderung des CDLQI

Full Analysis Set - Patients aged 4+	Placebo + TCS (N=38)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
CDLQI total score (MMRM regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number	38	47
Mean (SD)	17.66 (6.248)	17.47 (5.485)
Week 2		
Number	38	46
Mean (SD)	14.39 (7.471)	11.54 (7.229)

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (MMRM regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=38)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
Change from baseline		
Number	38	46
Mean (SD)	-3.26 (6.583)	-5.85 (6.769)
LS Mean (SE) ^a	-4.06 (1.472)	-6.69 (1.305)
LS Mean difference (SE) ^a		-2.63 (1.371)
(95% CI)		(-5.361 to 0.098)
Hedges'g (95% CI)		-0.42 (-0.857 to 0.016)
p-value		0.0586
Week 4		
Number	37	47
Mean (SD)	13.03 (6.821)	7.94 (5.156)
Change from baseline		
Number	37	47
Mean (SD)	-4.68 (6.078)	-9.53 (5.405)
LS Mean (SE) ^a	-5.53 (1.348)	-10.26 (1.186)
LS Mean difference (SE) ^a		-4.73 (1.110)
(95% CI)		(-6.940 to -2.519)
Hedges'g (95% CI)		-0.94 (-1.378 to -0.500)
p-value		<.0001
Week 8		
Number	37	46
Mean (SD)	13.54 (7.816)	6.15 (4.346)
Change from baseline		
Number	37	46
Mean (SD)	-4.11 (6.363)	-11.37 (5.904)
LS Mean (SE) ^a	-5.09 (1.390)	-12.10 (1.225)
LS Mean difference (SE) ^a		-7.01 (1.200)
(95% CI)		(-9.395 to -4.618)
Hedges'g (95% CI)		-1.29 (-1.724 to -0.848)

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (MMRM regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=38)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
p-value		<.0001
Week 12		
Number	37	45
Mean (SD)	13.16 (7.769)	6.49 (5.088)
Change from baseline		
Number	37	45
Mean (SD)	-4.49 (6.063)	-10.73 (6.531)
LS Mean (SE) ^a	-5.43 (1.431)	-11.72 (1.263)
LS Mean difference (SE) ^a		-6.29 (1.287)
(95% CI)		(-8.849 to -3.723)
Hedges'g (95% CI)		-1.08 (-1.519 to -0.639)
p-value		<.0001
Week 16		
Number	36	47
Mean (SD)	12.25 (7.966)	6.32 (4.319)
Change from baseline		
Number	36	47
Mean (SD)	-5.58 (6.199)	-11.15 (6.600)
LS Mean (SE) ^a	-6.42 (1.433)	-11.88 (1.258)
LS Mean difference (SE) ^a		-5.46 (1.283)
(95% CI)		(-8.014 to -2.900)
Hedges'g (95% CI)		-0.94 (-1.376 to -0.498)
p-value		<.0001

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

MMRM-Analyse: Veränderung des IDQOL

Full Analysis Set - Patients aged less than 4

IDQOL total score (MMRM regardless rescue treatment use)

	Placebo + TCS (N=41)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=36)
Baseline		
Number	41	35
Mean (SD)	17.10 (5.370)	17.37 (5.407)
Week 2		
Number	40	34
Mean (SD)	14.75 (4.898)	10.50 (6.116)
Change from baseline		
Number	40	34
Mean (SD)	-2.30 (5.249)	-6.82 (7.538)
LS Mean (SE) ^a	-2.11 (0.901)	-6.50 (1.004)
LS Mean difference (SE) ^a		-4.39 (1.233)
(95% CI)		(-6.850 to -1.928)
Hedges'g (95% CI)		-0.83 (-1.302 to -0.366)
p-value		0.0007
Week 4		
Number	40	33
Mean (SD)	14.45 (5.505)	7.73 (5.519)
Change from baseline		
Number	40	33
Mean (SD)	-2.60 (5.486)	-9.73 (8.079)
LS Mean (SE) ^a	-2.42 (0.926)	-9.15 (1.035)
LS Mean difference (SE) ^a		-6.74 (1.276)
(95% CI)		(-9.284 to -4.188)
Hedges'g (95% CI)		-1.24 (-1.709 to -0.771)
p-value		<.0001
Week 8		

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (MMRM regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=41)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=36)
Number	38	32
Mean (SD)	13.92 (6.240)	6.00 (5.406)
Change from baseline		
Number	38	32
Mean (SD)	-2.71 (6.013)	-11.50 (7.427)
LS Mean (SE) ^a	-2.68 (0.982)	-11.02 (1.092)
LS Mean difference (SE) ^a (95% CI)		-8.33 (1.365) (-11.056 to -5.608)
Hedges'g (95% CI)		-1.45 (-1.921 to -0.974)
p-value		<.0001
Week 12		
Number	35	31
Mean (SD)	13.17 (6.836)	5.97 (5.851)
Change from baseline		
Number	35	31
Mean (SD)	-3.74 (5.627)	-11.77 (7.347)
LS Mean (SE) ^a	-3.01 (1.064)	-10.96 (1.164)
LS Mean difference (SE) ^a (95% CI)		-7.95 (1.480) (-10.906 to -4.995)
Hedges'g (95% CI)		-1.28 (-1.760 to -0.806)
p-value		<.0001
Week 16		
Number	34	32
Mean (SD)	12.79 (5.476)	6.59 (5.841)
Change from baseline		
Number	34	32
Mean (SD)	-4.18 (5.578)	-10.56 (7.812)
LS Mean (SE) ^a	-3.60 (0.998)	-10.65 (1.079)

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4

IDQOL total score (MMRM regardless rescue treatment use)

Placebo + TCS
(N=41)Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS
(N=36)

LS Mean difference (SE) ^a	-7.05 (1.363)
(95% CI)	(-9.771 to -4.329)
Hedges'g (95% CI)	-1.24 (-1.718 to -0.761)
p-value	<.0001

^aMMRM with baseline measurement and baseline-by-visit as covariates and treatment, visit, randomization strata (region [North America vs Europe], baseline disease severity [IGA=3 vs 4], and baseline weight group [5-<15 kg vs 15-<30 kg]) and treatment-by-visit as fixed factors.

The stratum (region=EU, baseline weight<15 kg, IGA=3) is combined with the stratum (region=EU, baseline weight >= 15 kg, IGA=3) as the former has only 2 patients.

CHRONOS

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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-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)
	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)

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

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)	-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)		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)
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)		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 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)																																																																										
	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 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																																																																														

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

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 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				
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				

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

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 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				
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)

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

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)	-32.5 (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)
	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)

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

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)	-57.9 (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)
	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				

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

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 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)
	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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-34.7 (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				
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)

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

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)	-55.6 (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				
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				

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

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)	-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)
	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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-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 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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-2.14 (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				
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)

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

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)	-3.96 (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				
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				

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

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 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)
	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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-2.54 (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				
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)

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

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)	-4.32 (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	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)
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					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 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 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																																																																														

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

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 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)
	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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-2.75 (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				
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)

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

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)	-4.17 (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					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 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																																																																																										
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																																																																																										

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

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)	-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)
	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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-2.73 (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: 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)

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

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)	-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)
	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)

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

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)	-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)
	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)

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

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)	-6.85 (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				
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)

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

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)	-13.33 (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)
	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)

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

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)	-6.85 (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)

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

	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				

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

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				

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

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)

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

	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)
	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)

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

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)	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)
	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)

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

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)	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				
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)

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

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)	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				

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

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)
	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)

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

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)	-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				
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				

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

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)	-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				
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				

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

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 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)
	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)

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

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)	-7.66 (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)
	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)

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

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)	-11.12 (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.

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

G.2: Werte im Studienverlauf von mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten**PRESCHOOL****Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS)**

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	79/0	83/0
Mean (SD)	7.63 (1.489)	7.51 (1.322)
Week 1		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	7.29 (1.259)	6.71 (1.232)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	-0.84 (33.190)	-9.81 (13.203)
LS Mean (SE) ^a	0.67 (2.722)	-9.36 (2.627)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-10.03 (3.478)
95% CI	-	(-16.844 to -3.211)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.46 (-0.764 to -0.146)
p-value		0.0039
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	7.18 (1.399)	5.77 (1.559)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	-3.00 (29.009)	-21.18 (22.347)
LS Mean (SE) ^a	-2.74 (2.795)	-21.93 (2.690)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-19.20 (3.564)
95% CI	-	(-26.183 to -12.213)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Hedges'g (95% CI)	-	-0.85 (-1.163 to -0.542)
p-value		<.0001
Week 3		
Number Observed/Number Imputed	76/3	83/0
Mean (SD)	6.96 (1.655)	5.02 (1.794)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	83/0
Mean (SD)	-4.22 (48.139)	-31.67 (24.266)
LS Mean (SE) ^a	-2.75 (4.247)	-31.61 (4.085)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-28.85 (5.415)
95% CI	-	(-39.468 to -18.241)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.84 (-1.151 to -0.532)
p-value		<.0001
Week 4		
Number Observed/Number Imputed	74/5	82/1
Mean (SD)	6.80 (1.550)	4.73 (1.946)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	74/5	82/1
Mean (SD)	-6.98 (38.507)	-35.55 (26.397)
LS Mean (SE) ^a	-6.66 (3.678)	-36.39 (3.520)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-29.73 (4.683)
95% CI	-	(-38.906 to -20.549)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.01 (-1.318 to -0.696)
p-value		<.0001
Week 5		
Number Observed/Number Imputed	75/4	81/2
Mean (SD)	6.61 (1.688)	4.32 (2.026)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	75/4	81/2
Mean (SD)	-8.97 (41.889)	-41.37 (26.873)
LS Mean (SE) ^a	-8.56 (3.983)	-42.18 (3.820)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-33.62 (5.088)
95% CI	-	(-43.589 to -23.643)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.05 (-1.363 to -0.739)
p-value		<.0001
Week 6		
Number Observed/Number Imputed	72/7	81/2
Mean (SD)	6.62 (1.767)	4.28 (2.001)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	72/7	81/2
Mean (SD)	-8.91 (44.428)	-41.89 (26.064)
LS Mean (SE) ^a	-7.82 (4.171)	-42.11 (3.996)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-34.29 (5.332)
95% CI	-	(-44.737 to -23.836)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.02 (-1.337 to -0.713)
p-value		<.0001
Week 7		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	6.62 (1.932)	4.03 (2.084)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	-8.05 (52.896)	-45.63 (27.008)
LS Mean (SE) ^a	-6.58 (4.831)	-45.60 (4.640)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-39.02 (6.170)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
95% CI	-	(-51.116 to -26.929)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.00 (-1.316 to -0.693)
p-value		<.0001
Week 8		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	6.51 (1.908)	3.87 (2.039)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	-9.52 (53.053)	-47.93 (26.224)
LS Mean (SE) ^a	-7.42 (4.834)	-47.23 (4.645)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-39.81 (6.168)
95% CI	-	(-51.896 to -27.719)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.02 (-1.335 to -0.713)
p-value		<.0001
Week 9		
Number Observed/Number Imputed	71/8	78/5
Mean (SD)	6.29 (2.096)	3.78 (2.059)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	71/8	78/5
Mean (SD)	-12.76 (52.116)	-49.22 (26.900)
LS Mean (SE) ^a	-12.29 (4.842)	-49.98 (4.646)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-37.68 (6.186)
95% CI	-	(-49.809 to -25.561)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.97 (-1.282 to -0.658)
p-value		<.0001
Week 10		
Number Observed/Number Imputed	71/8	77/6

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	6.39 (2.140)	3.78 (2.174)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	71/8	77/6
Mean (SD)	-11.18 (54.029)	-48.78 (29.250)
LS Mean (SE) ^a	-11.06 (5.053)	-49.94 (4.855)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-38.88 (6.471)
95% CI	-	(-51.567 to -26.200)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.96 (-1.271 to -0.646)
p-value		<.0001
Week 11		
Number Observed/Number Imputed	70/9	79/4
Mean (SD)	6.34 (2.087)	3.75 (2.230)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	70/9	79/4
Mean (SD)	-12.18 (53.545)	-49.30 (30.120)
LS Mean (SE) ^a	-12.08 (5.120)	-50.31 (4.900)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-38.23 (6.540)
95% CI	-	(-51.048 to -25.410)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.93 (-1.245 to -0.619)
p-value		<.0001
Week 12		
Number Observed/Number Imputed	68/11	75/8
Mean (SD)	6.26 (2.074)	3.71 (2.210)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	68/11	75/8
Mean (SD)	-13.85 (48.587)	-49.67 (30.538)
LS Mean (SE) ^a	-13.37 (5.002)	-50.27 (4.662)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
LS Mean difference (SE) ^a	-	-36.89 (6.299)
95% CI	-	(-49.242 to -24.546)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.95 (-1.265 to -0.631)
p-value		<.0001
Week 13		
Number Observed/Number Imputed	65/14	78/5
Mean (SD)	6.14 (2.117)	3.61 (2.240)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	65/14	78/5
Mean (SD)	-14.94 (50.684)	-51.36 (29.975)
LS Mean (SE) ^a	-13.48 (5.112)	-51.13 (4.763)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-37.65 (6.432)
95% CI	-	(-50.259 to -25.045)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.95 (-1.262 to -0.629)
p-value		<.0001
Week 14		
Number Observed/Number Imputed	64/15	77/6
Mean (SD)	6.01 (2.207)	3.51 (2.309)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	64/15	77/6
Mean (SD)	-17.44 (47.486)	-52.78 (30.782)
LS Mean (SE) ^a	-16.48 (5.090)	-52.95 (4.703)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-36.47 (6.349)
95% CI	-	(-48.912 to -24.020)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.93 (-1.249 to -0.614)
p-value		<.0001
Week 15		

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Number Observed/Number Imputed	62/17	75/8
Mean (SD)	5.90 (2.202)	3.61 (2.147)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	62/17	75/8
Mean (SD)	-18.57 (50.689)	-51.22 (29.466)
LS Mean (SE) ^a	-17.11 (5.142)	-50.98 (4.834)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-33.87 (6.474)
95% CI	-	(-46.558 to -21.180)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.84 (-1.161 to -0.528)
p-value		<.0001
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	64/15	73/10
Mean (SD)	5.97 (2.061)	3.50 (2.115)
Percent change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	64/15	73/10
Mean (SD)	-18.62 (42.582)	-52.82 (28.487)
LS Mean (SE) ^a	-18.65 (4.805)	-53.72 (4.355)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-35.07 (5.958)
95% CI	-	(-46.754 to -23.393)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.98 (-1.300 to -0.651)
p-value		<.0001

Veränderung des Juckreizes (Worst Scratch/Itch NRS)

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	79/0	83/0

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	7.63 (1.489)	7.51 (1.322)
Week 1		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	7.29 (1.259)	6.71 (1.232)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	-0.34 (1.269)	-0.80 (1.044)
LS Mean (SE) ^a	-0.28 (0.123)	-0.79 (0.118)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-0.51 (0.157)
95% CI	-	(-0.818 to -0.205)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.52 (-0.828 to -0.207)
p-value		0.0011
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	7.18 (1.399)	5.77 (1.559)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	-0.46 (1.328)	-1.74 (1.920)
LS Mean (SE) ^a	-0.48 (0.175)	-1.82 (0.169)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.35 (0.224)
95% CI	-	(-1.785 to -0.908)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.95 (-1.264 to -0.643)
p-value		<.0001
Week 3		
Number Observed/Number Imputed	76/3	83/0
Mean (SD)	6.96 (1.655)	5.02 (1.794)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	83/0
Mean (SD)	-0.68 (1.810)	-2.49 (2.101)
LS Mean (SE) ^a	-0.65 (0.213)	-2.54 (0.204)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.89 (0.271)
95% CI	-	(-2.420 to -1.357)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.10 (-1.415 to -0.794)
p-value		<.0001
Week 4		
Number Observed/Number Imputed	74/5	82/1
Mean (SD)	6.80 (1.550)	4.73 (1.946)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	74/5	82/1
Mean (SD)	-0.84 (1.714)	-2.78 (2.252)
LS Mean (SE) ^a	-0.86 (0.219)	-2.88 (0.208)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.02 (0.278)
95% CI	-	(-2.566 to -1.476)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.16 (-1.470 to -0.845)
p-value		<.0001
Week 5		
Number Observed/Number Imputed	75/4	81/2
Mean (SD)	6.61 (1.688)	4.32 (2.026)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	75/4	81/2
Mean (SD)	-1.02 (1.974)	-3.19 (2.269)
LS Mean (SE) ^a	-1.04 (0.234)	-3.29 (0.224)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.25 (0.299)
95% CI	-	(-2.840 to -1.669)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Hedges'g (95% CI)	-	-1.20 (-1.515 to -0.890)
p-value		<.0001
Week 6		
Number Observed/Number Imputed	72/7	81/2
Mean (SD)	6.62 (1.767)	4.28 (2.001)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	72/7	81/2
Mean (SD)	-1.01 (1.986)	-3.23 (2.283)
LS Mean (SE) ^a	-1.00 (0.239)	-3.30 (0.228)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.30 (0.305)
95% CI	-	(-2.902 to -1.705)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.21 (-1.522 to -0.894)
p-value		<.0001
Week 7		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	6.62 (1.932)	4.03 (2.084)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	-1.02 (2.264)	-3.48 (2.276)
LS Mean (SE) ^a	-1.01 (0.256)	-3.55 (0.244)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.55 (0.326)
95% CI	-	(-3.185 to -1.908)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.25 (-1.561 to -0.935)
p-value		<.0001
Week 8		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	6.51 (1.908)	3.87 (2.039)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	70/9	81/2
Mean (SD)	-1.12 (2.217)	-3.64 (2.215)
LS Mean (SE) ^a	-1.06 (0.251)	-3.66 (0.240)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.61 (0.319)
95% CI	-	(-3.232 to -1.980)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.30 (-1.614 to -0.989)
p-value		<.0001
Week 9		
Number Observed/Number Imputed	71/8	78/5
Mean (SD)	6.29 (2.096)	3.78 (2.059)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	71/8	78/5
Mean (SD)	-1.35 (2.353)	-3.73 (2.219)
LS Mean (SE) ^a	-1.38 (0.260)	-3.85 (0.250)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.47 (0.333)
95% CI	-	(-3.119 to -1.814)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.18 (-1.497 to -0.871)
p-value		<.0001
Week 10		
Number Observed/Number Imputed	71/8	77/6
Mean (SD)	6.39 (2.140)	3.78 (2.174)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	71/8	77/6
Mean (SD)	-1.24 (2.406)	-3.73 (2.415)
LS Mean (SE) ^a	-1.31 (0.277)	-3.88 (0.265)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.57 (0.355)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
95% CI	-	(-3.263 to -1.873)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.17 (-1.481 to -0.850)
p-value		<.0001
Week 11		
Number Observed/Number Imputed	70/9	79/4
Mean (SD)	6.34 (2.087)	3.75 (2.230)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	70/9	79/4
Mean (SD)	-1.29 (2.264)	-3.77 (2.459)
LS Mean (SE) ^a	-1.36 (0.275)	-3.91 (0.261)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.54 (0.351)
95% CI	-	(-3.232 to -1.857)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.17 (-1.480 to -0.850)
p-value		<.0001
Week 12		
Number Observed/Number Imputed	68/11	75/8
Mean (SD)	6.26 (2.074)	3.71 (2.210)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	68/11	75/8
Mean (SD)	-1.38 (2.212)	-3.80 (2.461)
LS Mean (SE) ^a	-1.41 (0.281)	-3.90 (0.262)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.50 (0.355)
95% CI	-	(-3.194 to -1.803)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.14 (-1.463 to -0.826)
p-value		<.0001
Week 13		
Number Observed/Number Imputed	65/14	78/5

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	6.14 (2.117)	3.61 (2.240)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	65/14	78/5
Mean (SD)	-1.49 (2.348)	-3.90 (2.433)
LS Mean (SE) ^a	-1.46 (0.288)	-3.96 (0.268)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.49 (0.362)
95% CI	-	(-3.203 to -1.782)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.12 (-1.434 to -0.798)
p-value		<.0001
Week 14		
Number Observed/Number Imputed	64/15	77/6
Mean (SD)	6.01 (2.207)	3.51 (2.309)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	64/15	77/6
Mean (SD)	-1.62 (2.310)	-4.01 (2.510)
LS Mean (SE) ^a	-1.61 (0.297)	-4.08 (0.279)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.47 (0.374)
95% CI	-	(-3.202 to -1.736)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.07 (-1.387 to -0.752)
p-value		<.0001
Week 15		
Number Observed/Number Imputed	62/17	75/8
Mean (SD)	5.90 (2.202)	3.61 (2.147)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	62/17	75/8
Mean (SD)	-1.74 (2.355)	-3.90 (2.394)
LS Mean (SE) ^a	-1.69 (0.290)	-3.95 (0.273)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.26 (0.365)
95% CI	-	(-2.971 to -1.541)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.00 (-1.323 to -0.686)
p-value		<.0001
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	64/15	73/10
Mean (SD)	5.97 (2.061)	3.50 (2.115)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	64/15	73/10
Mean (SD)	-1.67 (2.089)	-4.01 (2.349)
LS Mean (SE) ^a	-1.72 (0.278)	-4.14 (0.260)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.42 (0.349)
95% CI	-	(-3.100 to -1.731)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.13 (-1.451 to -0.810)
p-value		<.0001

Veränderung des POEM

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	79/0	83/0
Mean (SD)	23.29 (4.039)	23.10 (4.490)
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	78/1	83/0
Mean (SD)	20.50 (5.316)	16.23 (7.137)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	78/1	83/0

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	-2.79 (4.392)	-6.87 (7.549)
LS Mean (SE) ^a	-3.14 (0.740)	-7.25 (0.713)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-4.11 (0.942)
95% CI	-	(-5.955 to -2.261)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.69 (-0.997 to -0.379)
p-value		<.0001
Week 4		
Number Observed/Number Imputed	77/2	83/0
Mean (SD)	20.13 (5.498)	11.88 (6.781)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	83/0
Mean (SD)	-3.16 (5.403)	-11.22 (6.827)
LS Mean (SE) ^a	-3.79 (0.728)	-11.87 (0.699)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-8.08 (0.926)
95% CI	-	(-9.897 to -6.267)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.38 (-1.691 to -1.071)
p-value		<.0001
Week 8		
Number Observed/Number Imputed	76/3	82/1
Mean (SD)	19.14 (6.175)	9.63 (7.056)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	82/1
Mean (SD)	-4.15 (5.925)	-13.46 (7.522)
LS Mean (SE) ^a	-4.53 (0.800)	-13.86 (0.768)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-9.33 (1.018)
95% CI	-	(-11.331 to -7.339)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.45 (-1.762 to -1.141)
p-value		<.0001

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

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Week 12		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	18.07 (6.814)	10.23 (7.691)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	-5.22 (6.728)	-12.87 (7.746)
LS Mean (SE) ^a	-5.44 (0.880)	-13.12 (0.844)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.68 (1.120)
95% CI	-	(-9.877 to -5.487)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.09 (-1.399 to -0.777)
p-value		<.0001
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	76/3	83/0
Mean (SD)	17.83 (6.659)	10.30 (8.054)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	83/0
Mean (SD)	-5.46 (6.025)	-12.80 (8.572)
LS Mean (SE) ^a	-5.95 (0.889)	-13.32 (0.854)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.37 (1.132)
95% CI	-	(-9.592 to -5.156)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.03 (-1.341 to -0.721)
p-value		<.0001

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

Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	79/0	83/0
Mean (SD)	7.02 (2.113)	7.14 (2.319)
Week 1		
Number Observed/Number Imputed	74/5	81/2
Mean (SD)	6.41 (2.467)	5.71 (2.543)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	74/5	81/2
Mean (SD)	-0.61 (2.671)	-1.43 (2.186)
LS Mean (SE) ^a	-0.60 (0.285)	-1.37 (0.271)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-0.77 (0.362)
95% CI	-	(-1.475 to -0.057)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.34 (-0.649 to -0.025)
p-value		0.0343
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	77/2	83/0
Mean (SD)	6.47 (2.442)	5.09 (2.761)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	83/0
Mean (SD)	-0.55 (2.790)	-2.05 (3.089)
LS Mean (SE) ^a	-0.68 (0.316)	-2.07 (0.301)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.39 (0.400)
95% CI	-	(-2.179 to -0.609)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.55 (-0.860 to -0.240)
p-value		0.0005
Week 4		

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Number Observed/Number Imputed	77/2	83/0
Mean (SD)	5.93 (2.698)	3.72 (3.002)
 Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	83/0
Mean (SD)	-1.09 (3.165)	-3.42 (3.182)
LS Mean (SE) ^a	-1.14 (0.349)	-3.37 (0.333)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.23 (0.444)
95% CI	-	(-3.099 to -1.359)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.79 (-1.105 to -0.484)
p-value		<.0001
 Week 8		
Number Observed/Number Imputed	76/3	82/1
Mean (SD)	5.85 (2.819)	2.44 (2.720)
 Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	82/1
Mean (SD)	-1.17 (3.174)	-4.70 (3.090)
LS Mean (SE) ^a	-1.08 (0.340)	-4.52 (0.325)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-3.44 (0.433)
95% CI	-	(-4.284 to -2.586)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.26 (-1.568 to -0.947)
p-value		<.0001
 Week 12		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	5.14 (3.199)	2.64 (2.952)
 Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	-1.88 (3.352)	-4.50 (3.502)
LS Mean (SE) ^a	-1.92 (0.374)	-4.43 (0.359)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.51 (0.477)
95% CI	-	(-3.441 to -1.572)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.83 (-1.141 to -0.521)
p-value		<.0001
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	75/4	83/0
Mean (SD)	4.81 (2.905)	2.51 (2.938)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	75/4	83/0
Mean (SD)	-2.22 (3.337)	-4.63 (3.329)
LS Mean (SE) ^a	-2.49 (0.361)	-4.77 (0.344)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.29 (0.459)
95% CI	-	(-3.185 to -1.386)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.79 (-1.102 to -0.480)
p-value		<.0001

Veränderung der Sleep Quality NRS

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of child's sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	79/0	81/2
Mean (SD)	4.67 (2.060)	5.06 (1.888)
Week 1		
Number Observed/Number Imputed	78/1	83/0
Mean (SD)	5.04 (1.906)	5.16 (1.645)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	78/1	81/2

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of child's sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Mean (SD)	0.37 (1.274)	0.10 (1.237)
LS Mean (SE) ^a	0.26 (0.140)	0.11 (0.136)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-0.15 (0.180)
95% CI	-	(-0.507 to 0.198)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.14 (-0.450 to 0.175)
p-value		0.3896
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	76/3	82/1
Mean (SD)	5.33 (2.004)	5.74 (1.450)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	80/3
Mean (SD)	0.66 (1.698)	0.68 (1.420)
LS Mean (SE) ^a	0.61 (0.167)	0.78 (0.162)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.18 (0.215)
95% CI	-	(-0.245 to 0.596)
Hedges'g (95% CI)	-	0.13 (-0.183 to 0.444)
p-value		0.4137
Week 4		
Number Observed/Number Imputed	74/5	82/1
Mean (SD)	5.60 (2.044)	6.40 (1.693)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	74/5	80/3
Mean (SD)	0.93 (1.846)	1.34 (2.145)
LS Mean (SE) ^a	0.67 (0.213)	1.31 (0.202)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.64 (0.270)
95% CI	-	(0.107 to 1.166)
Hedges'g (95% CI)	-	0.38 (0.063 to 0.693)
p-value		0.0185

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of child's sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	62/17	70/13
Mean (SD)	6.14 (1.634)	7.09 (1.532)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	62/17	70/13
Mean (SD)	1.47 (2.157)	2.03 (2.310)
LS Mean (SE) ^a	1.30 (0.223)	2.17 (0.221)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.87 (0.286)
95% CI	-	(0.311 to 1.433)
Hedges'g (95% CI)	-	0.52 (0.185 to 0.850)
p-value		0.0023

Veränderung der Skin Pain NRS

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	78/1	81/2
Mean (SD)	7.11 (1.872)	6.82 (1.741)
Week 1		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	6.61 (1.895)	5.97 (1.686)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	80/3
Mean (SD)	-0.51 (1.538)	-0.85 (1.184)
LS Mean (SE) ^a	-0.41 (0.161)	-0.84 (0.155)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-0.43 (0.206)
95% CI	-	(-0.834 to -0.028)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Hedges'g (95% CI)	-	-0.33 (-0.647 to -0.022)
p-value		0.0362
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	77/2	82/1
Mean (SD)	6.37 (1.993)	5.00 (2.008)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	76/3	80/3
Mean (SD)	-0.74 (1.706)	-1.82 (2.107)
LS Mean (SE) ^a	-0.66 (0.220)	-1.85 (0.212)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.19 (0.281)
95% CI	-	(-1.745 to -0.645)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.68 (-0.992 to -0.366)
p-value		<.0001
Week 4		
Number Observed/Number Imputed	74/5	82/1
Mean (SD)	6.05 (2.102)	3.87 (2.271)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	73/6	80/3
Mean (SD)	-1.06 (2.005)	-2.95 (2.443)
LS Mean (SE) ^a	-0.93 (0.257)	-2.96 (0.245)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.04 (0.328)
95% CI	-	(-2.680 to -1.395)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.99 (-1.309 to -0.681)
p-value		<.0001
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	64/15	72/11
Mean (SD)	5.21 (2.346)	2.76 (2.091)

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	63/16	72/11
Mean (SD)	-1.90 (2.030)	-4.06 (2.493)
LS Mean (SE) ^a	-1.82 (0.301)	-4.14 (0.277)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.32 (0.374)
95% CI	-	(-3.051 to -1.584)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.04 (-1.370 to -0.711)
p-value		<.0001

Veränderung des CDLQI

Full Analysis Set - Patients aged 4+	Placebo + TCS (N=38)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	38/0	47/0
Mean (SD)	17.66 (6.248)	17.47 (5.485)
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	38/0	46/1
Mean (SD)	14.39 (7.471)	11.49 (7.159)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	38/0	46/1
Mean (SD)	-3.26 (6.583)	-5.98 (6.753)
LS Mean (SE) ^a	-4.04 (1.697)	-6.47 (1.499)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.43 (1.375)
95% CI	-	(-5.122 to 0.269)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.39 (-0.831 to 0.044)
p-value		0.0777
Week 4		
Number Observed/Number Imputed	37/1	47/0

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=38)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
Mean (SD)	12.94 (6.748)	7.94 (5.156)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	37/1	47/0
Mean (SD)	-4.71 (6.001)	-9.53 (5.405)
LS Mean (SE) ^a	-5.12 (1.374)	-9.93 (1.208)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-4.81 (1.111)
95% CI	-	(-6.983 to -2.627)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.96 (-1.401 to -0.527)
p-value		<.0001
Week 8		
Number Observed/Number Imputed	37/1	46/1
Mean (SD)	13.29 (7.861)	6.10 (4.313)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	37/1	46/1
Mean (SD)	-4.37 (6.476)	-11.37 (5.840)
LS Mean (SE) ^a	-4.50 (1.500)	-11.57 (1.319)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.06 (1.215)
95% CI	-	(-9.444 to -4.682)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.30 (-1.735 to -0.860)
p-value		<.0001
Week 12		
Number Observed/Number Imputed	37/1	45/2
Mean (SD)	12.95 (7.777)	6.50 (5.018)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	37/1	45/2
Mean (SD)	-4.71 (6.138)	-10.97 (6.487)
LS Mean (SE) ^a	-6.01 (1.579)	-12.29 (1.391)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-6.28 (1.281)

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+	Placebo + TCS (N=38)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
95% CI	-	(-8.794 to -3.771)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.10 (-1.535 to -0.658)
p-value		<.0001
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	36/2	47/0
Mean (SD)	12.00 (7.863)	6.32 (4.319)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	36/2	47/0
Mean (SD)	-5.66 (6.245)	-11.15 (6.600)
LS Mean (SE) ^a	-6.57 (1.575)	-12.00 (1.383)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-5.43 (1.274)
95% CI	-	(-7.931 to -2.937)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.95 (-1.390 to -0.515)
p-value		<.0001

Veränderung des IDQOL

Full Analysis Set - Patients aged less than 4	Placebo + TCS (N=41)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=35)
IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)		
Baseline		
Number Observed/Number Imputed	41/0	35/0
Mean (SD)	17.10 (5.370)	17.37 (5.407)
Week 2		
Number Observed/Number Imputed	40/1	34/1
Mean (SD)	14.72 (4.841)	10.57 (6.041)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	40/1	34/1
Mean (SD)	-2.38 (5.208)	-6.80 (7.427)

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=41)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=35)
LS Mean (SE) ^a	-2.07 (0.916)	-6.36 (1.028)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-4.29 (1.240)
95% CI	-	(-6.724 to -1.865)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.82 (-1.284 to -0.356)
p-value		0.0005
Week 4		
Number Observed/Number Imputed	40/1	33/2
Mean (SD)	14.36 (5.466)	7.96 (5.443)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	40/1	33/2
Mean (SD)	-2.74 (5.487)	-9.41 (7.990)
LS Mean (SE) ^a	-2.52 (0.955)	-9.07 (1.074)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-6.55 (1.294)
95% CI	-	(-9.082 to -4.008)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.20 (-1.667 to -0.735)
p-value		<.0001
Week 8		
Number Observed/Number Imputed	38/3	32/3
Mean (SD)	14.10 (6.113)	6.23 (5.331)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	38/3	32/3
Mean (SD)	-3.00 (5.955)	-11.14 (7.297)
LS Mean (SE) ^a	-2.97 (1.022)	-10.81 (1.151)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.84 (1.388)
95% CI	-	(-10.564 to -5.121)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.36 (-1.827 to -0.886)
p-value		<.0001
Week 12		

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=41)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=35)
Number Observed/Number Imputed	35/6	31/4
Mean (SD)	13.77 (6.750)	6.29 (5.666)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	35/6	31/4
Mean (SD)	-3.33 (5.742)	-11.08 (7.327)
LS Mean (SE) ^a	-3.51 (1.107)	-10.98 (1.227)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.47 (1.484)
95% CI	-	(-10.380 to -4.561)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.21 (-1.679 to -0.738)
p-value		<.0001
Week 16		
Number Observed/Number Imputed	34/7	32/3
Mean (SD)	13.19 (5.205)	6.52 (5.653)
Change from baseline		
Number Observed/Number Imputed	34/7	32/3
Mean (SD)	-3.91 (5.709)	-10.85 (7.669)
LS Mean (SE) ^a	-3.91 (1.034)	-10.49 (1.122)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-6.58 (1.383)
95% CI	-	(-9.296 to -3.872)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.17 (-1.651 to -0.687)
p-value		<.0001

CHRONOS**Prozentuale Veränderung des Juckreizes (Peak Pruritus NRS)**

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

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)
	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				

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

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 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				
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)

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

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)	-57.1 (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)
	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)

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

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)	-57.8 (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)
	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				

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

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 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)
	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				

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

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 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)
	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)

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

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 (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)
	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)

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

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)	-33.8 (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)
	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)

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

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 (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)
	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)

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

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)	-33.6 (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)
	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)

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

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)	-33.0 (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)
	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				

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

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 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)
	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				

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

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)	-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)
	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)

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

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)	-2.48 (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)
	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)

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

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)	-2.63 (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)
	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)

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

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 (0.140)	(-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)
	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)

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

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)	-2.67 (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)
	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)

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

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)	-2.60 (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)
	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)

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

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)	-2.79 (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)
	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)

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

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)	-2.60 (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)
	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)

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

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)	(-2.81 , -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)
	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)

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

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)	-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				
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				

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

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)	-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	mg < 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	mg < 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	mg < 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	mg < 0.0001	-6.8 (-8.21, -5.44)	-1.104 (-1.328,-0.880)
	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	mg < 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	mg < 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	mg < 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	mg < 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	mg < 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	mg < 0.0001	-6.6 (-8.08, -5.20)	-1.034 (-1.258,-0.810)

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

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 28	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				
	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	mg < 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	mg < 0.0001	-6.6 (-8.03, -5.19)	-1.040 (-1.264,-0.817)
Week 32	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				
	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	mg < 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	mg < 0.0001	-7.3 (-8.77, -5.87)	-1.134 (-1.359,-0.909)
Week 36	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				
	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	mg < 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	mg < 0.0001	-6.5 (-7.87, -5.03)	-1.032 (-1.259,-0.805)
Week 40	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				
	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	mg < 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	mg < 0.0001	-6.6 (-8.02, -5.14)	-1.034 (-1.260,-0.807)
Week 44	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				
	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	mg < 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	mg < 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				

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

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 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	mg < 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	mg < 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	mg < 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	mg < 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)

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

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)	-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				
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)

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

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)	-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				
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)

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

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)	-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)
	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

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

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)
	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				

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

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)	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)
	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				

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

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)	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)
	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				

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

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 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				

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

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				

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

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				

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

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 as covariate and the treatment, randomization strata (region and baseline IGA) as fixed factors.

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

G.3: Rücklaufquoten von patientenberichteten Endpunkten

PRESCHOOL

Rücklaufquoten der Worst Scratch/Itch NRS

Full Analysis Set Response rate of NRS worst scratch/itch score questionnaire	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Baseline		
Number of patients remaining in the study	79	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	79 (100.0)	83 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	79 (100.0)	83 (100.0)
Week 1		
Number of patients remaining in the study	79	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	77 (97.5)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	77 (97.5)	82 (98.8)
Week 2		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	77 (97.5)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	77 (98.7)	82 (98.8)
Week 3		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	76 (96.2)	83 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	76 (97.4)	83 (100.0)
Week 4		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	74 (93.7)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	74 (94.9)	82 (98.8)
Week 5		
Number of patients remaining in the study	78	83

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Response rate of NRS worst scratch/itch score questionnaire		
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	75 (94.9)	81 (97.6)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	75 (96.2)	81 (97.6)
Week 6		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	72 (91.1)	81 (97.6)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	72 (92.3)	81 (97.6)
Week 7		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	70 (88.6)	81 (97.6)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	70 (89.7)	81 (97.6)
Week 8		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	70 (88.6)	81 (97.6)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	70 (89.7)	81 (97.6)
Week 9		
Number of patients remaining in the study	77	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	71 (89.9)	78 (94.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	71 (92.2)	78 (94.0)
Week 10		
Number of patients remaining in the study	77	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	71 (89.9)	77 (92.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	71 (92.2)	77 (92.8)
Week 11		
Number of patients remaining in the study	77	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	70 (88.6)	79 (95.2)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	70 (90.9)	79 (95.2)

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

Full Analysis Set Response rate of NRS worst scratch/itch score questionnaire	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Week 12		
Number of patients remaining in the study	77	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	68 (86.1)	75 (90.4)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	68 (88.3)	75 (90.4)
Week 13		
Number of patients remaining in the study	77	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	65 (82.3)	78 (94.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	65 (84.4)	78 (94.0)
Week 14		
Number of patients remaining in the study	76	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	64 (81.0)	77 (92.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	64 (84.2)	77 (92.8)
Week 15		
Number of patients remaining in the study	76	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	62 (78.5)	75 (90.4)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	62 (81.6)	75 (90.4)
Week 16		
Number of patients remaining in the study	76	82
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	64 (81.0)	73 (88.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	64 (84.2)	73 (89.0)

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

Rücklaufquoten des POEM

Full Analysis Set Response rate of POEM questionnaire	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Baseline		
Number of patients remaining in the study	79	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	79 (100.0)	83 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	79 (100.0)	83 (100.0)
Week 2		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	78 (98.7)	83 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	78 (100.0)	83 (100.0)
Week 4		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	77 (97.5)	83 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	77 (98.7)	83 (100.0)
Week 8		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	76 (96.2)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	76 (97.4)	82 (98.8)
Week 12		
Number of patients remaining in the study	77	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	77 (97.5)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	77 (100.0)	82 (98.8)
Week 16		
Number of patients remaining in the study	76	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	76 (96.2)	83 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	76 (100.0)	83 (100.0)

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

Rücklaufquoten der Sleep Quality NRS

Full Analysis Set Response rate of NRS child's sleep quality score questionnaire	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Baseline		
Number of patients remaining in the study	79	82
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	79 (100.0)	81 (97.6)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	79 (100.0)	81 (98.8)
Week 1		
Number of patients remaining in the study	79	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	78 (98.7)	83 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	78 (98.7)	83 (100.0)
Week 2		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	76 (96.2)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	76 (97.4)	82 (98.8)
Week 4		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	74 (93.7)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	74 (94.9)	82 (98.8)
Week 16		
Number of patients remaining in the study	76	82
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	62 (78.5)	70 (84.3)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	62 (81.6)	70 (85.4)

Rücklaufquoten der Skin Pain NRS

Full Analysis Set Response rate of NRS skin pain score questionnaire	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Baseline		
Number of patients remaining in the study	79	82

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

Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=79)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=83)
Response rate of NRS skin pain score questionnaire		
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	78 (98.7)	81 (97.6)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	78 (98.7)	81 (98.8)
Week 1		
Number of patients remaining in the study	79	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	77 (97.5)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	77 (97.5)	82 (98.8)
Week 2		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	77 (97.5)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	77 (98.7)	82 (98.8)
Week 4		
Number of patients remaining in the study	78	83
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	74 (93.7)	82 (98.8)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	74 (94.9)	82 (98.8)
Week 16		
Number of patients remaining in the study	76	82
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	64 (81.0)	72 (86.7)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	64 (84.2)	72 (87.8)

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

Rücklaufquoten des CDLQI

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Response rate of CDLQI questionnaire	Placebo + TCS (N=38)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
Baseline		
Number of patients remaining in the study	38	47
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	38 (100.0)	47 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	38 (100.0)	47 (100.0)
Week 2		
Number of patients remaining in the study	38	47
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	38 (100.0)	46 (97.9)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	38 (100.0)	46 (97.9)
Week 4		
Number of patients remaining in the study	38	47
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	37 (97.4)	47 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	37 (97.4)	47 (100.0)
Week 8		
Number of patients remaining in the study	38	47
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	37 (97.4)	46 (97.9)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	37 (97.4)	46 (97.9)
Week 12		
Number of patients remaining in the study	37	47
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	37 (97.4)	45 (95.7)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	37 (100.0)	45 (95.7)
Week 16		
Number of patients remaining in the study	36	47
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	36 (94.7)	47 (100.0)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	36 (100.0)	47 (100.0)

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

Rücklaufquoten des IDQOL

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Response rate of IDQOL questionnaire	Placebo + TCS (N=41)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=36)
Baseline		
Number of patients remaining in the study	41	36
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	41 (100.0)	35 (97.2)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	41 (100.0)	35 (97.2)
Week 2		
Number of patients remaining in the study	40	36
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	40 (97.6)	34 (94.4)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	40 (100.0)	34 (94.4)
Week 4		
Number of patients remaining in the study	40	36
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	40 (97.6)	33 (91.7)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	40 (100.0)	33 (91.7)
Week 8		
Number of patients remaining in the study	40	36
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	38 (92.7)	32 (88.9)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	38 (95.0)	32 (88.9)
Week 12		
Number of patients remaining in the study	40	36
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	35 (85.4)	31 (86.1)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	35 (87.5)	31 (86.1)
Week 16		
Number of patients remaining in the study	40	36
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set)	34 (82.9)	32 (88.9)
Number of completed questionnaires (% in relation to Full Analysis Set remaining in the study)	34 (85.0)	32 (88.9)

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%)
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

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

Visit		Placebo QW + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
		(N=315)	(N=106)	(N=319)
	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%)
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%)

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

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
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
	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

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

Visit		Placebo QW + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
		(N=315)	(N=106)	(N=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%)
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%)

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

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
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%)
	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%)

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

Visit		Placebo QW + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
		(N=315)	(N=106)	(N=319)
	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
	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	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
		(N=315)	(N=106)	(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%)

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

Visit		Placebo QW + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W +	Dupilumab 300 mg QW +
		(N=315)	TCS (N=106)	TCS (N=319)
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%)
	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%)

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

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
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
	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

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

Visit		Placebo QW + TCS (N=315)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (N=106)	Dupilumab 300 mg QW + TCS (N=319)
	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%)

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

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

Visit		Placebo QW + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
		(N=315)	(N=106)	(N=319)
	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%)
	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%)

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

Visit		Placebo QW + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
		(N=315)	(N=106)	(N=319)
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
	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%)

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

Visit		Placebo QW + TCS	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS	Dupilumab 300 mg QW + TCS
		(N=315)	(N=106)	(N=319)
	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%)
	n/N (%)	264/315 (83.8%)	99/106 (93.4%)	291/319 (91.2%)

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

G.4: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionsterm**PRESCHOOL****Subgruppenanalyse: EASI 75****Alter**

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 75\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1 (20.0) / 0	4 (66.7) / 0	12 (16.2) / 0	49 (63.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	4 (80.0) / 0	2 (33.3) / 0	62 (83.8) / 1 (1.4)	28 (36.4) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	143331.6 (0.00 to NE)	-	9.60 (4.25 to 21.71)
p-value for Odds Ratio	-	0.9762	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	7.24 (0.01 to 9274.00)	-	3.05 (1.80 to 5.16)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.14 (0.00 to 176.97)	-	0.33 (0.19 to 0.55)
p-value for Risk Ratio	-	0.5088	-	<0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6236
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		46.67 (-4.83 to 98.16)		47.42 (33.78 to 61.06)
p-value for Risk Difference ^b		0.4142		<0.0001

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

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 75\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	11 (20.0) / 0	29 (65.9) / 0	2 (8.3) / 0	24 (61.5) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	44 (80.0) / 0	15 (34.1) / 0	22 (91.7) / 1 (4.2)	15 (38.5) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	11.45 (3.90 to 33.57)	-	33.12 (5.00 to 219.42)
p-value for Odds Ratio	-	<0.0001	-	0.0005
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.35 (1.61 to 6.94)	-	5.84 (1.66 to 20.54)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.30 (0.14 to 0.62)	-	0.17 (0.05 to 0.60)
p-value for Risk Ratio	-	0.0014	-	0.0069
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.2547
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		45.91 (28.36 to 63.46)		53.21 (34.35 to 72.06)
p-value for Risk Difference ^b		<0.0001		<0.0001

Region

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 75\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	8 (15.7) / 0	33 (62.3) / 0	5 (17.9) / 0	20 (66.7) / 0

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Non-responder / Imputed non-responder	43 (84.3) / 1 (2.0)	20 (37.7) / 0	23 (82.1) / 0	10 (33.3) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	9.58 (3.57 to 25.74)	-	10.81 (2.81 to 41.53)
p-value for Odds Ratio	-	<0.0001	-	0.0008
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.28 (1.66 to 6.46)	-	3.58 (1.51 to 8.45)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.31 (0.15 to 0.60)	-	0.28 (0.12 to 0.66)
p-value for Risk Ratio	-	0.0008	-	0.0044
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.8790
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		46.58 (30.15 to 63.01)		48.81 (26.77 to 70.85)
p-value for Risk Difference ^b		<0.0001		0.0002

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set Responder status at week 16	Analysis	Set	IGA at baseline			
			IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
			Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score \geq 75%) [n (%)]						
	Responder / Imputed responder	6 (35.3) / 0	15 (75.0) / 0	7 (11.3) / 0	38 (60.3) / 0	
	Non-responder / Imputed non-responder	11 (64.7) / 0	5 (25.0) / 0	55 (88.7) / 1 (1.6)	25 (39.7) / 0	
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.83 (1.29 to 26.46)	-	12.25 (4.73 to 31.76)	
	p-value for Odds Ratio	-	0.0236	-	<0.0001	

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	IGA at baseline			
			Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	2.08 (0.77 to 5.60)	-	5.33 (2.56 to 11.09)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	0.48 (0.18 to 1.29)	-	0.19 (0.09 to 0.39)
	p-value for Risk Ratio		-	0.1407	-	<0.0001
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.1186
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			39.71 (10.11 to 69.31)		49.03 (34.60 to 63.45)
	p-value for Risk Difference ^b			0.0183		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
			Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
	EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score >=75%) [n (%)]					
	Responder / Imputed responder		3 (13.6) / 0	19 (65.5) / 0	10 (17.5) / 0	34 (63.0) / 0
	Non-responder / Imputed non-responder		19 (86.4) / 0	10 (34.5) / 0	47 (82.5) / 1 (1.8)	20 (37.0) / 0
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	17.16 (2.98 to 98.93)	-	9.93 (3.70 to 26.69)
	p-value for Odds Ratio		-	0.0021	-	<0.0001
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	4.79 (1.29 to 17.81)	-	3.15 (1.70 to 5.85)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	0.21 (0.06 to 0.78)	-	0.32 (0.17 to 0.59)
	p-value for Risk Ratio		-	0.0206	-	0.0004
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.6201

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

Full	Analysis	Set	Placebo + TCS (N=22)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline	
				<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	>=7 (N=111) Placebo + TCS (N=57) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Responder status at week 16					
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			51.88 (29.41 to 74.35)	45.42 (29.19 to 61.65)
	p-value for Risk Difference ^b			0.0005	<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full	Analysis	Set	Placebo + TCS (N=12)	EASI total score at baseline	
				<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	>=21 (N=135) Placebo + TCS (N=67) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Responder status at week 16					
	EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score >=75%) [n (%)]				
	Responder / Imputed responder		4 (33.3) / 0	10 (66.7) / 0	9 (13.4) / 0
	Non-responder / Imputed non-responder		8 (66.7) / 0	5 (33.3) / 0	58 (86.6) / 1 (1.5)
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	6.11 (0.71 to 52.62)	-
	p-value for Odds Ratio		-	0.0951	-
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	1.87 (0.51 to 6.83)	-
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	0.53 (0.15 to 1.95)	-
	p-value for Risk Ratio		-	0.3242	-
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1629
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			33.33 (-2.45 to 69.12)	49.80 (35.73 to 63.87)
	p-value for Risk Difference ^b			0.1042	<0.0001

Gewicht

Full Analysis Set	Analysis	Set	Weight			
			Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 75\%$) [n (%)]						
	Responder / Imputed responder		2 (8.0) / 0	18 (69.2) / 0	11 (20.4) / 0	35 (61.4) / 0
	Non-responder / Imputed non-responder		23 (92.0) / 0	8 (30.8) / 0	43 (79.6) / 1 (1.9)	22 (38.6) / 0
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	53.10 (5.20 to 542.44)	-	6.48 (2.69 to 15.62)
	p-value for Odds Ratio		-	0.0012	-	<0.0001
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	6.35 (1.46 to 27.55)	-	2.95 (1.65 to 5.26)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	0.16 (0.04 to 0.68)	-	0.34 (0.19 to 0.60)
	p-value for Risk Ratio		-	0.0147	-	0.0003
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.2800
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			61.23 (40.55 to 81.91)		41.03 (24.45 to 57.62)
	p-value for Risk Difference ^b			<0.0001		<0.0001

Subgruppenanalyse: EASI 90**Alter**

Full Analysis Set	Analysis	Set	Age			
			Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 90\%$) [n (%)]						

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Responder / Imputed responder	0 / 0	1 (16.7) / 0	2 (2.7) / 0	22 (28.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	5 (100) / 0	5 (83.3) / 0	72 (97.3) / 1 (1.4)	55 (71.4) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (0.00 to NE)	-	21.74 (3.80 to 124.37)
p-value for Odds Ratio	-	1.0000	-	0.0006
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.25 (0.12 to 320.40)	-	6.84 (2.86 to 16.32)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.16 (0.00 to 8.33)	-	0.15 (0.06 to 0.35)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.3613	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (0.00 to NE)	-	6.53 (1.62 to 26.38)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (NE to NE)	-	0.15 (0.04 to 0.62)
p-value for Risk Ratio	-	1.0000	-	0.0088
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-	-	-	0.6373
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a	-	16.67 (-13.15 to 46.49)	-	25.87 (15.12 to 36.61)
p-value for Risk Difference ^b	-	NE	-	<0.0001

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 90\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	2 (3.6) / 0	10 (22.7) / 0	0 / 0	13 (33.3) / 0

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Non-responder / Imputed non-responder	53 (96.4) / 0	34 (77.3) / 0	24 (100) / 1 (4.2)	26 (66.7) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	29.33 (2.42 to 355.05)	-	4.064E10 (0.00 to 3.46E307)
p-value for Odds Ratio	-	0.0085	-	0.9432
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.90 (1.76 to 19.74)	-	7.41 (2.13 to 25.78)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.17 (0.05 to 0.57)	-	0.13 (0.04 to 0.47)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.0040	-	0.0016
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.21 (0.91 to 29.82)	-	17.42 (0.76 to 397.63)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.19 (0.03 to 1.10)	-	0.06 (0.00 to 1.31)
p-value for Risk Ratio	-	0.0633	-	0.0726
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-		-	0.4863
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a	-	19.09 (5.76 to 32.43)	-	33.33 (18.54 to 48.13)
p-value for Risk Difference ^b	-	0.0012	-	0.0006

Region

Full Analysis Set Responder status at week 16	Analysis	Set	Region			
			North America (N=104)		Europe (N=58)	
			Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score >=90%) [n (%)]						
	Responder / Imputed responder	1 (2.0) / 0	14 (26.4) / 0	1 (3.6) / 0	9 (30.0) / 0	
	Non-responder / Imputed non-responder	50 (98.0) / 1 (2.0)	39 (73.6) / 0	27 (96.4) / 0	21 (70.0) / 0	

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	Region			
			Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		48.77 (3.25 to 731.74)	-	12.73 (1.37 to 118.56)
	p-value for Odds Ratio	-		0.0054	-	0.0262
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		6.61 (1.08 to 40.44)	-	8.09 (1.05 to 62.34)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		0.15 (0.02 to 0.93)	-	0.12 (0.02 to 0.95)
	p-value for Risk Ratio	-		0.0413	-	0.0448
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.9926
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			24.45 (11.99 to 36.92)		26.43 (8.65 to 44.21)
	p-value for Risk Difference ^b			0.0002		0.0083

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	IGA at baseline			
			Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
	EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score \geq 90%) [n (%)]					
	Responder / Imputed responder		2 (11.8) / 0	11 (55.0) / 0	0 / 0	12 (19.0) / 0
	Non-responder / Imputed non-responder		15 (88.2) / 0	9 (45.0) / 0	62 (100) / 1 (1.6)	51 (81.0) / 0
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		13.15 (1.75 to 98.86)	-	3722713 (0.00 to NE)
	p-value for Odds Ratio	-		0.0139	-	0.9756
	Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		6.33 (1.67 to 24.09)	-	8.82 (2.70 to 28.87)

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	IGA at baseline			
			Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
	Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)		-	0.16 (0.04 to 0.60)	-	0.11 (0.03 to 0.37)
	p-value for Peto Odds Ratio			0.0068		0.0003
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	3.82 (0.64 to 22.76)	-	2064478 (0.00 to NE)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	0.26 (0.04 to 1.56)	-	0.00 (NE to NE)
	p-value for Risk Ratio		-	0.1359	-	0.9724
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.3372
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			43.24 (16.59 to 69.88)		19.05 (9.35 to 28.74)
	p-value for Risk Difference ^b			0.0055		0.0003

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
			Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
	EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score >=90%) [n (%)]					
	Responder / Imputed responder		0 / 0	7 (24.1) / 0	2 (3.5) / 0	16 (29.6) / 0
	Non-responder / Imputed non-responder		22 (100) / 0	22 (75.9) / 0	55 (96.5) / 1 (1.8)	38 (70.4) / 0
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	6.7571E9 (0.00 to NE)	-	17.75 (3.04 to 103.71)
	p-value for Odds Ratio		-	0.9474	-	0.0017
	Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	7.38 (1.50 to 36.34)	-	6.72 (2.46 to 18.36)
	Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)		-	0.14 (0.03 to 0.67)	-	0.15 (0.05 to 0.41)

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

Full	Analysis	Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
			Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Responder status at week 16						
	p-value for Peto Odds Ratio			0.0140		0.0002
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		15.75 (0.25 to 994.87)	-	4.78 (1.36 to 16.82)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		0.06 (0.00 to 4.01)	-	0.21 (0.06 to 0.74)
	p-value for Risk Ratio	-		0.1870	-	0.0153
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.5581
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			24.14 (8.56 to 39.71)		26.12 (13.04 to 39.20)
	p-value for Risk Difference ^b			0.0172		0.0002

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full	Analysis	Set	EASI total score at baseline			
			Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Responder status at week 16						
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score >=90%) [n (%)]						
	Responder / Imputed responder		1 (8.3) / 0	5 (33.3) / 0	1 (1.5) / 0	18 (26.5) / 0
	Non-responder / Imputed non-responder		11 (91.7) / 0	10 (66.7) / 0	66 (98.5) / 1 (1.5)	50 (73.5) / 0
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		9.53 (0.47 to 191.90)	-	42.89 (3.96 to 464.91)
	p-value for Odds Ratio	-		0.1329	-	0.0022
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		3.16 (0.26 to 37.79)	-	7.76 (1.71 to 35.32)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		0.32 (0.03 to 3.78)	-	0.13 (0.03 to 0.59)
	p-value for Risk Ratio	-		0.3447	-	0.0084

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	EASI total score at baseline			
			Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio						0.4273
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a						25.00 (-3.52 to 53.52)
p-value for Risk Difference ^b						0.1191
						24.98 (14.10 to 35.86)
						<0.0001

Gewicht

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	Weight			
			Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score >=90%) [n (%)]						
Responder / Imputed responder			0 / 0	9 (34.6) / 0	2 (3.7) / 0	14 (24.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder			25 (100) / 0	17 (65.4) / 0	52 (96.3) / 1 (1.9)	43 (75.4) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS			-	1.087E11 (0.00 to 7.52E289)	-	9.24 (1.87 to 45.52)
p-value for Odds Ratio			-	0.9368	-	0.0068
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS			-	10.33 (2.48 to 43.00)	-	5.34 (1.86 to 15.34)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)			-	0.10 (0.02 to 0.40)	-	0.19 (0.07 to 0.54)
p-value for Peto Odds Ratio			-	0.0013	-	0.0019
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS			-	7.36 (0.52 to 104.38)	-	6.27 (1.48 to 26.60)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS			-	0.14 (0.01 to 1.93)	-	0.16 (0.04 to 0.68)
p-value for Risk Ratio			-	0.1366	-	0.0132
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio			-		-	0.7578

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

Full Analysis	Set	Weight			
		Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			34.62 (16.33 to 52.90)		20.86 (8.60 to 33.12)
p-value for Risk Difference ^b			0.0003		0.0020

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit Verbesserung der Juckreizsymptomatik (Verringerung der Worst Scratch/Itch NRS ≥ 4)

Alter

Full Analysis Set	Set	Age			
		Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Improvement from baseline in NRS weekly average of daily worst scratch/itch score ≥ 4 [n (%)]					
Responder / Imputed responder		0/5 / 0/5	5/6 (83.3) / 0/6	11/73 (15.1) / 1/73 (1.4)	39/77 (50.6) / 3/77 (3.9)
Non-responder / Imputed non-responder		5/5 (100) / 1/5 (20.0)	1/6 (16.7) / 0/6	62/73 (84.9) / 1/73 (1.4)	38/77 (49.4) / 4/77 (5.2)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	573326.2 (0.00 to NE)	-	5.77 (2.59 to 12.85)
p-value for Odds Ratio		-	0.9734	-	<0.0001
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	21.23 (2.19 to 206.05)	-	4.91 (2.49 to 9.65)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)		-	0.05 (0.00 to 0.46)	-	0.20 (0.10 to 0.40)
p-value for Peto Odds Ratio			0.0084		<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	10.95 (0.01 to 8386.71)	-	3.37 (1.88 to 6.05)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.09 (0.00 to 69.93)	-	0.30 (0.17 to 0.53)
p-value for Risk Ratio	-	0.3967	-	<0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6752
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		83.33 (53.51 to 100.00)		35.58 (21.72 to 49.44)
p-value for Risk Difference ^b		0.1824		<0.0001

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Analysis	Set	Gender			
			Male (N=99)		Female (N=63)	
			Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Improvement from baseline in NRS weekly average of daily worst scratch/itch score ≥ 4 [n (%)]						
	Responder / Imputed responder	7/54 (13.0) / 1/54 (1.9)	25/44 (56.8) / 1/44 (2.3)	4/24 (16.7) / 0/24	19/39 (48.7) / 2/39 (5.1)	
	Non-responder / Imputed non-responder	47/54 (87.0) / 1/54 (1.9)	19/44 (43.2) / 1/44 (2.3)	20/24 (83.3) / 1/24 (4.2)	20/39 (51.3) / 3/39 (7.7)	
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	11.65 (3.60 to 37.64)	-	5.10 (1.29 to 20.18)	
	p-value for Odds Ratio	-	<0.0001	-	0.0211	
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.00 (NE to NE)	-	2.93 (1.09 to 7.86)	
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.34 (0.13 to 0.92)	
	p-value for Risk Ratio	-	<0.0001	-	0.0337	
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4319	

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	Gender			
			Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			43.86 (26.70 to 61.02)		32.05 (10.41 to 53.69)
	p-value for Risk Difference ^b			<0.0001		0.0183

Region

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	Region			
			Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
	Improvement from baseline in NRS weekly average of daily worst scratch/itch score ≥ 4 [n (%)]					
	Responder / Imputed responder		5/51 (9.8) / 1/51 (2.0)	31/53 (58.5) / 3/53 (5.7)	6/27 (22.2) / 0/27	13/30 (43.3) / 0/30
	Non-responder / Imputed non-responder		46/51 (90.2) / 2/51 (3.9)	22/53 (41.5) / 2/53 (3.8)	21/27 (77.8) / 0/27	17/30 (56.7) / 2/30 (6.7)
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	13.38 (4.44 to 40.32)	-	2.67 (0.81 to 8.80)
	p-value for Odds Ratio		-	<0.0001	-	0.1035
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	5.96 (2.50 to 14.22)	-	1.93 (0.84 to 4.47)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	0.17 (0.07 to 0.40)	-	0.52 (0.22 to 1.20)
	p-value for Risk Ratio		-	<0.0001	-	0.1206
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.0648
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			48.69 (33.11 to 64.26)		21.11 (-2.56 to 44.78)
	p-value for Risk Difference ^b			<0.0001		0.1021

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	Region			
			Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	IGA at baseline			
			Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)

Improvement from baseline in NRS weekly average of daily worst scratch/itch score ≥ 4 [n (%)]

Responder / Imputed responder	3/17 (17.6) / 1/17 (5.9)	13/20 (65.0) / 1/20 (5.0)	8/61 (13.1) / 0/61	31/63 (49.2) / 2/63 (3.2)
Non-responder / Imputed non-responder	14/17 (82.4) / 1/17 (5.9)	7/20 (35.0) / 1/20 (5.0)	53/61 (86.9) / 1/61 (1.6)	32/63 (50.8) / 3/63 (4.8)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	8.80 (1.75 to 44.34)	-	6.43 (2.60 to 15.87)
p-value for Odds Ratio	-	0.0100	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.95 (1.31 to 11.90)	-	3.76 (1.87 to 7.57)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.25 (0.08 to 0.76)	-	0.27 (0.13 to 0.54)
p-value for Risk Ratio	-	0.0163	-	0.0003
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.9398
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		47.35 (19.69 to 75.02)		36.09 (21.12 to 51.06)
p-value for Risk Difference ^b		0.0054		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
			Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Improvement from baseline in NRS weekly average of daily worst scratch/itch score >=4 [n (%)]						
	Responder / Imputed responder		3/21 (14.3) / 0/21	11/29 (37.9) / 2/29 (6.9)	8/57 (14.0) / 1/57 (1.8)	33/54 (61.1) / 1/54 (1.9)
	Non-responder / Imputed non-responder		18/21 (85.7) / 0/21	18/29 (62.1) / 1/29 (3.4)	49/57 (86.0) / 2/57 (3.5)	21/54 (38.9) / 3/54 (5.6)
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	4.71 (0.95 to 23.35)	-	10.37 (3.92 to 27.47)
	p-value for Odds Ratio		-	0.0575	-	<0.0001
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	3.14 (0.83 to 11.85)	-	4.34 (2.19 to 8.61)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS		-	0.32 (0.08 to 1.20)	-	0.23 (0.12 to 0.46)
	p-value for Risk Ratio		-	0.0887	-	<0.0001
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.5433
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			23.65 (0.50 to 46.79)		47.08 (31.25 to 62.90)
	p-value for Risk Difference ^b			0.0605		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	EASI total score at baseline			
			Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Improvement from baseline in NRS weekly average of daily worst scratch/itch score >=4 [n (%)]						
	Responder / Imputed responder		3/12 (25.0) / 1/12 (8.3)	7/15 (46.7) / 0/15	8/66 (12.1) / 0/66	37/68 (54.4) / 3/68 (4.4)
	Non-responder / Imputed non-responder		9/12 (75.0) / 0/12	8/15 (53.3) / 2/15 (13.3)	58/66 (87.9) / 2/66 (3.0)	31/68 (45.6) / 2/68 (2.9)

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

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	EASI total score at baseline			
			Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-	3.05 (0.47 to 19.67)	-	8.83 (3.58 to 21.73)
	p-value for Odds Ratio	-	-	0.2270	-	<0.0001
	Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-	2.02 (0.64 to 6.36)	-	4.35 (2.12 to 8.95)
	Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-	0.50 (0.16 to 1.57)	-	0.23 (0.11 to 0.47)
	p-value for Risk Ratio	-	-	0.2179	-	<0.0001
	Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-	-	-	-	0.2038
	Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a	-	-	21.67 (-13.51 to 56.85)	-	42.29 (28.07 to 56.51)
	p-value for Risk Difference ^b	-	-	0.2474	-	<0.0001

Gewicht

Full Responder status at week 16	Analysis	Set	Weight			
			Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Improvement from baseline in NRS weekly average of daily worst scratch/itch score ≥ 4 [n (%)]						
	Responder / Imputed responder	-	2/24 (8.3) / 0/24	14/26 (53.8) / 0/26	9/54 (16.7) / 1/54 (1.9)	30/57 (52.6) / 3/57 (5.3)
	Non-responder / Imputed non-responder	-	22/24 (91.7) / 1/24 (4.2)	12/26 (46.2) / 1/26 (3.8)	45/54 (83.3) / 1/54 (1.9)	27/57 (47.4) / 3/57 (5.3)
	Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-	14.41 (2.50 to 83.12)	-	5.58 (2.27 to 13.74)
	p-value for Odds Ratio	-	-	0.0037	-	0.0003

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

Full Analysis	Set	Weight			
		Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-	6.65 (1.65 to 26.76)	-	3.13 (1.63 to 6.01)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-	0.15 (0.04 to 0.61)	-	0.32 (0.17 to 0.61)
p-value for Risk Ratio	-	-	0.0088	-	0.0008
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio					0.3269
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a			45.51 (23.39 to 67.64)		35.96 (19.63 to 52.30)
p-value for Risk Difference ^b			0.0008		0.0001

Subgruppenanalyse: prozentuale Veränderung der Worst Scratch/Itch NRS**Alter**

Full Analysis Set	Set	Age			
		Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Baseline					
Number Observed/Number Imputed		5/0	6/0	74/0	77/0
Mean (SD)		8.21 (1.434)	7.54 (1.170)	7.60 (1.494)	7.51 (1.340)
Week 16					
Number Observed/Number Imputed		2/3	5/1	62/12	68/9
Mean (SD)		6.92 (1.835)	3.41 (2.449)	5.90 (2.071)	3.51 (2.105)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Percent change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	2/3	5/1	62/12	68/9
Mean (SD)	-15.98 (18.298)	-54.72 (34.535)	-18.80 (43.802)	-52.67 (28.228)
LS Mean (SE) ^a	-24.14 (18.244)	-32.90 (26.557)	-18.78 (4.951)	-51.98 (4.588)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-8.76 (35.395)	-	-33.20 (6.074)
95% CI	-	(-78.346 to 60.829)	-	(-45.104 to -21.290)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.27 (-2.446 to 1.899)	-	-0.93 (-1.264 to -0.597)
p-value		0.8047		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.3439

Geschlecht

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	55/0	44/0	24/0	39/0
Mean (SD)	7.62 (1.388)	7.48 (1.220)	7.68 (1.730)	7.54 (1.444)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	44/11	41/3	20/4	32/7
Mean (SD)	5.92 (2.030)	3.69 (2.475)	6.08 (2.170)	3.29 (1.621)
Percent change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	44/11	41/3	20/4	32/7

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Mean (SD)	-18.40 (47.159)	-50.73 (32.596)	-19.13 (30.455)	-55.17 (23.198)
LS Mean (SE) ^a	-20.05 (6.378)	-53.85 (7.301)	-17.08 (7.124)	-53.97 (4.808)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-33.80 (8.838)	-	-36.89 (8.073)
95% CI	-	(-51.126 to -16.475)	-	(-52.715 to -21.064)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.83 (-1.250 to -0.403)	-	-1.34 (-1.908 to -0.763)
p-value		0.0001		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.7766

Region

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	51/0	53/0	28/0	30/0
Mean (SD)	7.78 (1.466)	7.82 (1.408)	7.37 (1.520)	6.97 (0.954)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	40/11	45/8	24/4	28/2
Mean (SD)	6.17 (1.927)	3.56 (2.282)	5.58 (2.273)	3.40 (1.814)
Percent change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	40/11	45/8	24/4	28/2
Mean (SD)	-20.46 (21.621)	-53.52 (30.816)	-15.27 (65.989)	-51.58 (24.277)
LS Mean (SE) ^a	-21.95 (4.803)	-54.77 (4.461)	-9.32 (9.737)	-53.70 (8.296)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-32.82 (5.874)	-	-44.38 (12.445)
95% CI	-	(-44.335 to -21.303)	-	(-68.789 to -19.973)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.16 (-1.563 to -0.751)	-	-1.03 (-1.594 to -0.463)
p-value		<.0001		0.0004
Treatment-by-subgroup p-value				0.5762

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	62/0	63/0
Mean (SD)	7.63 (1.225)	7.32 (0.998)	7.64 (1.562)	7.57 (1.411)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	52/10	55/8
Mean (SD)	5.87 (2.569)	2.85 (1.611)	5.99 (1.923)	3.71 (2.223)
Percent change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	52/10	55/8
Mean (SD)	-22.42 (31.320)	-61.10 (23.381)	-17.58 (45.345)	-50.19 (29.608)
LS Mean (SE) ^a	-21.77 (7.669)	-61.09 (6.626)	-15.17 (5.643)	-48.54 (5.194)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-39.33 (10.165)	-	-33.37 (7.076)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
95% CI	-	(-59.254 to -19.398)	-	(-47.239 to -19.494)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.35 (-2.036 to -0.666)	-	-0.89 (-1.255 to -0.518)
p-value		0.0001		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.5790

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	22/0	29/0	57/0	54/0
Mean (SD)	5.77 (1.037)	6.15 (0.681)	8.35 (0.891)	8.25 (0.941)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	15/7	25/4	49/8	48/6
Mean (SD)	4.84 (1.928)	3.13 (2.101)	6.40 (1.957)	3.70 (2.115)
Percent change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	15/7	25/4	49/8	48/6
Mean (SD)	-6.94 (71.703)	-50.01 (31.136)	-23.13 (22.875)	-54.33 (27.143)
LS Mean (SE) ^a	-8.94 (12.344)	-42.40 (10.749)	-25.49 (4.002)	-57.66 (3.895)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-33.46 (14.958)	-	-32.17 (5.106)
95% CI	-	(-62.778 to -4.137)	-	(-42.176 to -22.157)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.69 (-1.287 to -0.085)	-	-1.26 (-1.649 to -0.866)
p-value		0.0253		<.0001

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Treatment-by-subgroup p-value				0.7519

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	15/0	67/0	68/0
Mean (SD)	7.69 (1.507)	6.96 (1.348)	7.63 (1.497)	7.63 (1.294)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	8/4	13/2	56/11	60/8
Mean (SD)	5.53 (2.095)	3.06 (1.654)	6.04 (2.061)	3.60 (2.202)
Percent change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	8/4	13/2	56/11	60/8
Mean (SD)	-26.04 (29.956)	-56.42 (20.142)	-17.29 (44.515)	-52.02 (30.081)
LS Mean (SE) ^a	-25.85 (11.911)	-59.38 (11.303)	-18.59 (5.703)	-53.64 (5.324)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-33.53 (15.302)	-	-35.06 (6.651)
95% CI	-	(-63.620 to -3.448)	-	(-48.096 to -22.021)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.12 (-2.122 to -0.115)	-	-0.94 (-1.287 to -0.589)
p-value		0.0290		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.9722

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

Gewicht

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	25/0	26/0	54/0	57/0
Mean (SD)	7.58 (1.761)	7.66 (1.356)	7.66 (1.362)	7.45 (1.313)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	21/4	24/2	43/11	49/8
Mean (SD)	6.00 (1.987)	3.55 (2.320)	5.95 (2.113)	3.48 (2.036)
Percent change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	21/4	24/2	43/11	49/8
Mean (SD)	-11.57 (65.019)	-52.49 (33.005)	-21.89 (26.832)	-52.97 (26.494)
LS Mean (SE) ^a	-7.73 (12.323)	-47.35 (11.688)	-24.23 (4.629)	-55.60 (4.366)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-39.62 (13.612)	-	-31.37 (5.603)
95% CI	-	(-66.303 to -12.935)	-	(-42.359 to -20.389)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.85 (-1.417 to -0.277)	-	-1.12 (-1.516 to -0.730)
p-value		0.0036		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.5322

Subgruppenanalyse: Veränderung der Worst Scratch/Itch NRS**Alter**

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	5/0	6/0	74/0	77/0
Mean (SD)	8.21 (1.434)	7.54 (1.170)	7.60 (1.494)	7.51 (1.340)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	2/3	5/1	62/12	68/9
Mean (SD)	6.92 (1.835)	3.41 (2.449)	5.90 (2.071)	3.51 (2.105)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	2/3	5/1	62/12	68/9
Mean (SD)	-1.29 (1.280)	-4.14 (2.517)	-1.69 (2.136)	-4.00 (2.353)
LS Mean (SE) ^a	-1.70 (1.344)	-2.85 (1.951)	-1.77 (0.284)	-4.09 (0.272)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.16 (2.538)	-	-2.32 (0.357)
95% CI	-	(-6.141 to 3.829)	-	(-3.021 to -1.621)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.48 (-2.567 to 1.600)	-	-1.10 (-1.429 to -0.767)
p-value		0.6490		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.4106

Geschlecht

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	55/0	44/0	24/0	39/0

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Mean (SD)	7.62 (1.388)	7.48 (1.220)	7.68 (1.730)	7.54 (1.444)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	44/11	41/3	20/4	32/7
Mean (SD)	5.92 (2.030)	3.69 (2.475)	6.08 (2.170)	3.29 (1.621)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	44/11	41/3	20/4	32/7
Mean (SD)	-1.70 (2.030)	-3.79 (2.497)	-1.60 (2.263)	-4.26 (2.176)
LS Mean (SE) ^a	-1.88 (0.344)	-4.07 (0.402)	-1.39 (0.503)	-4.17 (0.343)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.19 (0.480)	-	-2.78 (0.567)
95% CI	-	(-3.127 to -1.245)	-	(-3.892 to -1.669)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.98 (-1.397 to -0.556)	-	-1.42 (-1.985 to -0.851)
p-value		<.0001		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.5381

Region

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	51/0	53/0	28/0	30/0
Mean (SD)	7.78 (1.466)	7.82 (1.408)	7.37 (1.520)	6.97 (0.954)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	40/11	45/8	24/4	28/2
Mean (SD)	6.17 (1.927)	3.56 (2.282)	5.58 (2.273)	3.40 (1.814)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	40/11	45/8	24/4	28/2
Mean (SD)	-1.61 (1.657)	-4.26 (2.626)	-1.78 (2.739)	-3.57 (1.707)
LS Mean (SE) ^a	-1.73 (0.363)	-4.35 (0.338)	-1.66 (0.439)	-3.75 (0.410)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.63 (0.443)	-	-2.09 (0.580)
95% CI	-	(-3.495 to -1.759)	-	(-3.228 to -0.953)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.22 (-1.621 to -0.816)	-	-0.99 (-1.529 to -0.451)
p-value		<.0001		0.0003
Treatment-by-subgroup p-value				0.4218

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	62/0	63/0
Mean (SD)	7.63 (1.225)	7.32 (0.998)	7.64 (1.562)	7.57 (1.411)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	52/10	55/8

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Mean (SD)	5.87 (2.569)	2.85 (1.611)	5.99 (1.923)	3.71 (2.223)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	52/10	55/8
Mean (SD)	-1.77 (2.584)	-4.47 (1.734)	-1.64 (1.956)	-3.87 (2.507)
LS Mean (SE) ^a	-1.64 (0.578)	-4.54 (0.503)	-1.63 (0.304)	-3.90 (0.295)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.90 (0.766)	-	-2.27 (0.395)
95% CI	-	(-4.400 to -1.398)	-	(-3.044 to -1.494)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.31 (-1.992 to -0.633)	-	-1.07 (-1.431 to -0.703)
p-value		0.0002		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.4391

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	22/0	29/0	57/0	54/0
Mean (SD)	5.77 (1.037)	6.15 (0.681)	8.35 (0.891)	8.25 (0.941)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	15/7	25/4	49/8	48/6
Mean (SD)	4.84 (1.928)	3.13 (2.101)	6.40 (1.957)	3.70 (2.115)
Change from baseline				

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
		<7 (N=51)		>=7 (N=111)
	Placebo + TCS (N=22)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Number Observed/Number Imputed	15/7	25/4	49/8	48/6
Mean (SD)	-0.93 (2.306)	-3.02 (1.923)	-1.95 (1.947)	-4.55 (2.397)
LS Mean (SE) ^a	-1.01 (0.553)	-2.84 (0.474)	-2.11 (0.332)	-4.84 (0.322)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.84 (0.682)	-	-2.73 (0.422)
95% CI	-	(-3.174 to -0.500)	-	(-3.560 to -1.904)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.84 (-1.458 to -0.230)	-	-1.29 (-1.683 to -0.900)
p-value		0.0071		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.2054

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
		<21 (N=27)		>=21 (N=135)
	Placebo + TCS (N=12)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	15/0	67/0	68/0
Mean (SD)	7.69 (1.507)	6.96 (1.348)	7.63 (1.497)	7.63 (1.294)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	8/4	13/2	56/11	60/8
Mean (SD)	5.53 (2.095)	3.06 (1.654)	6.04 (2.061)	3.60 (2.202)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	8/4	13/2	56/11	60/8
Mean (SD)	-2.16 (2.304)	-3.90 (1.486)	-1.58 (2.055)	-4.04 (2.508)
LS Mean (SE) ^a	-1.90 (0.816)	-4.06 (0.754)	-1.73 (0.329)	-4.19 (0.314)

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

	EASI total score at baseline			
		<21 (N=27)		>=21 (N=135)
Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=12)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)				
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.16 (0.996)	-	-2.46 (0.386)
95% CI	-	(-4.112 to -0.202)	-	(-3.214 to -1.700)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.02 (-1.949 to -0.096)	-	-1.12 (-1.469 to -0.777)
p-value		0.0306		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.8076

Gewicht

	Weight			
		5-<15 kg (N=51)		15-<30 kg (N=111)
Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=25)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	25/0	26/0	54/0	57/0
Mean (SD)	7.58 (1.761)	7.66 (1.356)	7.66 (1.362)	7.45 (1.313)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	21/4	24/2	43/11	49/8
Mean (SD)	6.00 (1.987)	3.55 (2.320)	5.95 (2.113)	3.48 (2.036)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	21/4	24/2	43/11	49/8
Mean (SD)	-1.58 (2.342)	-4.10 (2.667)	-1.71 (1.983)	-3.97 (2.213)
LS Mean (SE) ^a	-1.24 (0.584)	-3.68 (0.565)	-1.85 (0.344)	-4.22 (0.322)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.45 (0.647)	-	-2.37 (0.412)
95% CI	-	(-3.716 to -1.179)	-	(-3.173 to -1.560)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.09 (-1.650 to -0.523)	-	-1.14 (-1.531 to -0.753)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of daily worst scratch/itch score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	5-<15 kg (N=51)		15-<30 kg (N=111)	
	Placebo + TCS (N=25)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
p-value		0.0002		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.9188

Subgruppenanalyse: SCORAD 75**Alter**

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 75\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1 (20.0) / 0	4 (66.7) / 0	12 (16.2) / 0	49 (63.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	4 (80.0) / 0	2 (33.3) / 0	62 (83.8) / 1 (1.4)	28 (36.4) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	143331.6 (0.00 to NE)	-	9.60 (4.25 to 21.71)
p-value for Odds Ratio	-	0.9762	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	7.24 (0.01 to 9274.00)	-	3.05 (1.80 to 5.16)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.14 (0.00 to 176.97)	-	0.33 (0.19 to 0.55)
p-value for Risk Ratio	-	0.5088	-	<0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6236
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		46.67 (-4.83 to 98.16)		47.42 (33.78 to 61.06)
p-value for Risk Difference ^b		0.4142		<0.0001

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 75\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	11 (20.0) / 0	29 (65.9) / 0	2 (8.3) / 0	24 (61.5) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	44 (80.0) / 0	15 (34.1) / 0	22 (91.7) / 1 (4.2)	15 (38.5) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	11.45 (3.90 to 33.57)	-	33.12 (5.00 to 219.42)
p-value for Odds Ratio	-	<0.0001	-	0.0005
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.35 (1.61 to 6.94)	-	5.84 (1.66 to 20.54)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.30 (0.14 to 0.62)	-	0.17 (0.05 to 0.60)
p-value for Risk Ratio	-	0.0014	-	0.0069
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.2547
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		45.91 (28.36 to 63.46)		53.21 (34.35 to 72.06)
p-value for Risk Difference ^b		<0.0001		<0.0001

Region

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 75\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	8 (15.7) / 0	33 (62.3) / 0	5 (17.9) / 0	20 (66.7) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	43 (84.3) / 1 (2.0)	20 (37.7) / 0	23 (82.1) / 0	10 (33.3) / 0

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	9.58 (3.57 to 25.74)	-	10.81 (2.81 to 41.53)
p-value for Odds Ratio	-	<0.0001	-	0.0008
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.28 (1.66 to 6.46)	-	3.58 (1.51 to 8.45)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.31 (0.15 to 0.60)	-	0.28 (0.12 to 0.66)
p-value for Risk Ratio	-	0.0008	-	0.0044
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-	-	-	0.8790
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a	-	46.58 (30.15 to 63.01)	-	48.81 (26.77 to 70.85)
p-value for Risk Difference ^b	-	<0.0001	-	0.0002

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score >=75%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	6 (35.3) / 0	15 (75.0) / 0	7 (11.3) / 0	38 (60.3) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	11 (64.7) / 0	5 (25.0) / 0	55 (88.7) / 1 (1.6)	25 (39.7) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.83 (1.29 to 26.46)	-	12.25 (4.73 to 31.76)
p-value for Odds Ratio	-	0.0236	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.08 (0.77 to 5.60)	-	5.33 (2.56 to 11.09)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.48 (0.18 to 1.29)	-	0.19 (0.09 to 0.39)
p-value for Risk Ratio	-	0.1407	-	<0.0001

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1186
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		39.71 (10.11 to 69.31)		49.03 (34.60 to 63.45)
p-value for Risk Difference ^b		0.0183		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set Responder status at week 16	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score >=75%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	3 (13.6) / 0	19 (65.5) / 0	10 (17.5) / 0	34 (63.0) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	19 (86.4) / 0	10 (34.5) / 0	47 (82.5) / 1 (1.8)	20 (37.0) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	17.16 (2.98 to 98.93)	-	9.93 (3.70 to 26.69)
p-value for Odds Ratio	-	0.0021	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	4.79 (1.29 to 17.81)	-	3.15 (1.70 to 5.85)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.21 (0.06 to 0.78)	-	0.32 (0.17 to 0.59)
p-value for Risk Ratio	-	0.0206	-	0.0004
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6201
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		51.88 (29.41 to 74.35)		45.42 (29.19 to 61.65)
p-value for Risk Difference ^b		0.0005		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set Responder status at week 16	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score >=75%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	4 (33.3) / 0	10 (66.7) / 0	9 (13.4) / 0	43 (63.2) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	8 (66.7) / 0	5 (33.3) / 0	58 (86.6) / 1 (1.5)	25 (36.8) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.11 (0.71 to 52.62)	-	12.88 (5.15 to 32.20)
p-value for Odds Ratio	-	0.0951	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.87 (0.51 to 6.83)	-	4.71 (2.40 to 9.25)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.53 (0.15 to 1.95)	-	0.21 (0.11 to 0.42)
p-value for Risk Ratio	-	0.3242	-	<0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1629
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		33.33 (-2.45 to 69.12)		49.80 (35.73 to 63.87)
p-value for Risk Difference ^b		0.1042		<0.0001

Gewicht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
EASI-75 (Improvement from baseline in EASI total score >=75%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	2 (8.0) / 0	18 (69.2) / 0	11 (20.4) / 0	35 (61.4) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	23 (92.0) / 0	8 (30.8) / 0	43 (79.6) / 1 (1.9)	22 (38.6) / 0

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	53.10 (5.20 to 542.44)	-	6.48 (2.69 to 15.62)
p-value for Odds Ratio	-	0.0012	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.35 (1.46 to 27.55)	-	2.95 (1.65 to 5.26)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.16 (0.04 to 0.68)	-	0.34 (0.19 to 0.60)
p-value for Risk Ratio	-	0.0147	-	0.0003
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.2800
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		61.23 (40.55 to 81.91)		41.03 (24.45 to 57.62)
p-value for Risk Difference ^b		<0.0001		<0.0001

Subgruppenanalyse: SCORAD 90**Alter**

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score \geq 90%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	0 / 0	1 (16.7) / 0	2 (2.7) / 0	22 (28.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	5 (100) / 0	5 (83.3) / 0	72 (97.3) / 1 (1.4)	55 (71.4) / 0

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (0.00 to NE)	-	21.74 (3.80 to 124.37)
p-value for Odds Ratio	-	1.0000	-	0.0006
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.25 (0.12 to 320.40)	-	6.84 (2.86 to 16.32)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.16 (0.00 to 8.33)	-	0.15 (0.06 to 0.35)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.3613	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (0.00 to NE)	-	6.53 (1.62 to 26.38)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (NE to NE)	-	0.15 (0.04 to 0.62)
p-value for Risk Ratio	-	1.0000	-	0.0088
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-		-	0.6373
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a	-	16.67 (-13.15 to 46.49)	-	25.87 (15.12 to 36.61)
p-value for Risk Difference ^b	-	NE	-	<0.0001

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score \geq 90%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	2 (3.6) / 0	10 (22.7) / 0	0 / 0	13 (33.3) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	53 (96.4) / 0	34 (77.3) / 0	24 (100) / 1 (4.2)	26 (66.7) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	29.33 (2.42 to 355.05)	-	4.064E10 (0.00 to 3.46E307)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
p-value for Odds Ratio	-	0.0085	-	0.9432
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.90 (1.76 to 19.74)	-	7.41 (2.13 to 25.78)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.17 (0.05 to 0.57)	-	0.13 (0.04 to 0.47)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.0040	-	0.0016
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.21 (0.91 to 29.82)	-	17.42 (0.76 to 397.63)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.19 (0.03 to 1.10)	-	0.06 (0.00 to 1.31)
p-value for Risk Ratio	-	0.0633	-	0.0726
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-		-	0.4863
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a	-	19.09 (5.76 to 32.43)	-	33.33 (18.54 to 48.13)
p-value for Risk Difference ^b	-	0.0012	-	0.0006

Region

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score \geq 90%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1 (2.0) / 0	14 (26.4) / 0	1 (3.6) / 0	9 (30.0) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	50 (98.0) / 1 (2.0)	39 (73.6) / 0	27 (96.4) / 0	21 (70.0) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	48.77 (3.25 to 731.74)	-	12.73 (1.37 to 118.56)
p-value for Odds Ratio	-	0.0054	-	0.0262

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.61 (1.08 to 40.44)	-	8.09 (1.05 to 62.34)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.15 (0.02 to 0.93)	-	0.12 (0.02 to 0.95)
p-value for Risk Ratio	-	0.0413	-	0.0448
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.9926
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		24.45 (11.99 to 36.92)		26.43 (8.65 to 44.21)
p-value for Risk Difference ^b		0.0002		0.0083

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 90\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	2 (11.8) / 0	11 (55.0) / 0	0 / 0	12 (19.0) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	15 (88.2) / 0	9 (45.0) / 0	62 (100) / 1 (1.6)	51 (81.0) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	13.15 (1.75 to 98.86)	-	3722713 (0.00 to NE)
p-value for Odds Ratio	-	0.0139	-	0.9756
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.33 (1.67 to 24.09)	-	8.82 (2.70 to 28.87)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.16 (0.04 to 0.60)	-	0.11 (0.03 to 0.37)
p-value for Peto Odds Ratio		0.0068		0.0003
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.82 (0.64 to 22.76)	-	2064478 (0.00 to NE)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.26 (0.04 to 1.56)	-	0.00 (NE to NE)
p-value for Risk Ratio	-	0.1359	-	0.9724

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3372
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		43.24 (16.59 to 69.88)		19.05 (9.35 to 28.74)
p-value for Risk Difference ^b		0.0055		0.0003

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set Responder status at week 16	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score >=90%) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	0 / 0	7 (24.1) / 0	2 (3.5) / 0	16 (29.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	22 (100) / 0	22 (75.9) / 0	55 (96.5) / 1 (1.8)	38 (70.4) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.7571E9 (0.00 to NE)	-	17.75 (3.04 to 103.71)
p-value for Odds Ratio	-	0.9474	-	0.0017
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	7.38 (1.50 to 36.34)	-	6.72 (2.46 to 18.36)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.14 (0.03 to 0.67)	-	0.15 (0.05 to 0.41)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.0140	-	0.0002
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	15.75 (0.25 to 994.87)	-	4.78 (1.36 to 16.82)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.06 (0.00 to 4.01)	-	0.21 (0.06 to 0.74)
p-value for Risk Ratio	-	0.1870	-	0.0153
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.5581

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Placebo + TCS (N=22)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline	
		<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	>=7 (N=111) Placebo + TCS (N=57) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		24.14 (8.56 to 39.71)	26.12 (13.04 to 39.20)
p-value for Risk Difference ^b		0.0172	0.0002

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set Responder status at week 16	Placebo + TCS (N=12)	EASI total score at baseline	
		<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	>=21 (N=135) Placebo + TCS (N=67) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score >=90%) [n (%)]			
Responder / Imputed responder	1 (8.3) / 0	5 (33.3) / 0	1 (1.5) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	11 (91.7) / 0	10 (66.7) / 0	66 (98.5) / 1 (1.5)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	9.53 (0.47 to 191.90)	-
p-value for Odds Ratio	-	0.1329	-
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.16 (0.26 to 37.79)	-
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.32 (0.03 to 3.78)	-
p-value for Risk Ratio	-	0.3447	-
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio			0.4273
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		25.00 (-3.52 to 53.52)	24.98 (14.10 to 35.86)
p-value for Risk Difference ^b		0.1191	<0.0001

Gewicht

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
EASI-90 (Improvement from baseline in EASI total score $\geq 90\%$) [n (%)]				
Responder / Imputed responder	0 / 0	9 (34.6) / 0	2 (3.7) / 0	14 (24.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	25 (100) / 0	17 (65.4) / 0	52 (96.3) / 1 (1.9)	43 (75.4) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.087E11 (0.00 to 7.52E289)	-	9.24 (1.87 to 45.52)
p-value for Odds Ratio	-	0.9368	-	0.0068
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	10.33 (2.48 to 43.00)	-	5.34 (1.86 to 15.34)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.10 (0.02 to 0.40)	-	0.19 (0.07 to 0.54)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.0013	-	0.0019
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	7.36 (0.52 to 104.38)	-	6.27 (1.48 to 26.60)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.14 (0.01 to 1.93)	-	0.16 (0.04 to 0.68)
p-value for Risk Ratio	-	0.1366	-	0.0132
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-		-	0.7578
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		34.62 (16.33 to 52.90)		20.86 (8.60 to 33.12)
p-value for Risk Difference ^b		0.0003		0.0020

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des POEM um ≥ 6 Punkte**Alter**

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Improvement from baseline in POEM total score ≥ 6 [n (%)]				

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Responder / Imputed responder	0 / 0	3 (50.0) / 0	33 (44.6) / 1 (1.4)	59 (76.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	5 (100) / 0	3 (50.0) / 0	41 (55.4) / 0	18 (23.4) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	389616.9 (0.00 to NE)	-	4.16 (2.03 to 8.53)
p-value for Odds Ratio	-	0.9843	-	0.0001
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	9.89 (0.78 to 125.52)	-	3.81 (1.98 to 7.30)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-	0.10 (0.01 to 1.28)	-	0.26 (0.14 to 0.51)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.0771	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	186480.6 (0.00 to NE)	-	1.74 (1.32 to 2.30)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.00 (NE to NE)	-	0.57 (0.44 to 0.76)
p-value for Risk Ratio	-	0.9826	-	0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-		-	0.9750
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a	-	50.00 (9.99 to 90.01)	-	32.03 (17.28 to 46.78)
p-value for Risk Difference ^b	-	0.4142	-	<0.0001

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Improvement from baseline in POEM total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	23 (41.8) / 0	29 (65.9) / 0	10 (41.7) / 1 (4.2)	33 (84.6) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	32 (58.2) / 0	15 (34.1) / 0	14 (58.3) / 0	6 (15.4) / 0

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.73 (1.14 to 6.56)	-	7.07 (1.90 to 26.36)
p-value for Odds Ratio	-	0.0248	-	0.0043
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.74 (1.01 to 3.01)	-	1.82 (1.11 to 2.99)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.57 (0.33 to 0.99)	-	0.55 (0.33 to 0.90)
p-value for Risk Ratio	-	0.0466	-	0.0194
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.5775
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		24.09 (4.96 to 43.22)		42.95 (20.21 to 65.69)
p-value for Risk Difference ^b		0.0256		0.0027

Region

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Improvement from baseline in POEM total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	20 (39.2) / 1 (2.0)	37 (69.8) / 0	13 (46.4) / 0	25 (83.3) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	31 (60.8) / 0	16 (30.2) / 0	15 (53.6) / 0	5 (16.7) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.57 (1.57 to 8.16)	-	6.17 (1.72 to 22.07)
p-value for Odds Ratio	-	0.0028	-	0.0060
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.80 (1.23 to 2.65)	-	1.87 (1.23 to 2.86)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.55 (0.38 to 0.81)	-	0.53 (0.35 to 0.81)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
p-value for Risk Ratio	-	0.0030	-	0.0044
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.8947
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		30.60 (12.37 to 48.82)		36.90 (14.12 to 59.69)
p-value for Risk Difference ^b		0.0022		0.0034

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Improvement from baseline in POEM total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	7 (41.2) / 0	17 (85.0) / 0	26 (41.9) / 1 (1.6)	45 (71.4) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	10 (58.8) / 0	3 (15.0) / 0	36 (58.1) / 0	18 (28.6) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	8.22 (1.61 to 42.03)	-	3.58 (1.67 to 7.68)
p-value for Odds Ratio	-	0.0129	-	0.0013
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.06 (1.11 to 3.83)	-	1.77 (1.29 to 2.44)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.49 (0.26 to 0.90)	-	0.56 (0.41 to 0.78)
p-value for Risk Ratio	-	0.0242	-	0.0006
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6643
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		43.82 (15.68 to 71.97)		29.49 (12.90 to 46.09)
p-value for Risk Difference ^b		0.0075		0.0009

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set Responder status at week 16	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Improvement from baseline in POEM total score >=6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	9 (40.9) / 0	23 (79.3) / 0	24 (42.1) / 1 (1.8)	39 (72.2) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	13 (59.1) / 0	6 (20.7) / 0	33 (57.9) / 0	15 (27.8) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	8.43 (1.82 to 39.09)	-	4.23 (1.80 to 9.94)
p-value for Odds Ratio	-	0.0076	-	0.0011
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.04 (1.05 to 3.96)	-	1.82 (1.16 to 2.84)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.49 (0.25 to 0.95)	-	0.55 (0.35 to 0.86)
p-value for Risk Ratio	-	0.0360	-	0.0091
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.8300
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		38.40 (13.11 to 63.69)		30.12 (12.60 to 47.64)
p-value for Risk Difference ^b		0.0052		0.0009

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Improvement from baseline in POEM total score >=6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	7 (58.3) / 0	12 (80.0) / 0	26 (38.8) / 1 (1.5)	50 (73.5) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	5 (41.7) / 0	3 (20.0) / 0	41 (61.2) / 0	18 (26.5) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.35 (0.46 to 24.33)	-	4.69 (2.20 to 9.99)
p-value for Odds Ratio	-	0.2184	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.43 (0.46 to 4.46)	-	1.99 (1.41 to 2.80)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.70 (0.22 to 2.17)	-	0.50 (0.36 to 0.71)
p-value for Risk Ratio	-	0.5150	-	0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4258
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		21.67 (-12.80 to 56.13)		34.72 (19.04 to 50.41)
p-value for Risk Difference ^b		0.2503		<0.0001

Gewicht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Improvement from baseline in POEM total score >=6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	11 (44.0) / 0	17 (65.4) / 0	22 (40.7) / 1 (1.9)	45 (78.9) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	14 (56.0) / 0	9 (34.6) / 0	32 (59.3) / 0	12 (21.1) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.39 (0.75 to 7.66)	-	5.77 (2.42 to 13.77)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
p-value for Odds Ratio	-	0.1390	-	0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.57 (0.91 to 2.72)	-	1.95 (1.38 to 2.74)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.64 (0.37 to 1.10)	-	0.51 (0.36 to 0.72)
p-value for Risk Ratio	-	0.1060	-	0.0002
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.5077
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		21.38 (-5.32 to 48.09)		38.21 (21.36 to 55.05)
p-value for Risk Difference ^b		0.1482		<0.0001

Subgruppenanalyse: Veränderung des POEM**Alter**

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	5/0	6/0	74/0	77/0
Mean (SD)	20.20 (3.633)	21.17 (4.579)	23.50 (4.001)	23.25 (4.478)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	4/1	6/0	72/2	77/0
Mean (SD)	19.41 (6.373)	12.83 (12.368)	17.73 (6.706)	10.10 (7.706)

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

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	4/1	6/0	72/2	77/0
Mean (SD)	-0.79 (3.402)	-8.33 (11.039)	-5.77 (6.046)	-13.14 (8.341)
LS Mean (SE) ^a	-3.87 (4.706)	-3.18 (7.082)	-6.20 (0.901)	-13.60 (0.885)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.69 (9.238)	-	-7.40 (1.149)
95% CI	-	(-17.429 to 18.801)	-	(-9.652 to -5.147)
Hedges'g (95% CI)	-	0.07 (-1.873 to 2.020)	-	-1.06 (-1.378 to -0.735)
p-value		0.9408		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.9415

Geschlecht

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	55/0	44/0	24/0	39/0
Mean (SD)	22.95 (4.075)	22.89 (4.314)	24.08 (3.922)	23.33 (4.726)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	53/2	44/0	23/1	39/0
Mean (SD)	17.85 (6.270)	11.07 (8.538)	17.80 (7.622)	9.44 (7.486)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	53/2	44/0	23/1	39/0

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

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Mean (SD)	-5.10 (5.464)	-11.82 (9.551)	-6.29 (7.211)	-13.90 (7.279)
LS Mean (SE) ^a	-5.96 (1.059)	-12.98 (1.267)	-5.86 (1.841)	-14.16 (1.257)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.02 (1.495)	-	-8.30 (2.081)
95% CI	-	(-9.952 to -4.092)	-	(-12.375 to -4.219)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.98 (-1.392 to -0.572)	-	-1.12 (-1.668 to -0.569)
p-value		<.0001		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.6497

Region

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	51/0	53/0	28/0	30/0
Mean (SD)	23.63 (3.868)	23.47 (4.317)	22.68 (4.338)	22.43 (4.783)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	49/2	53/0	27/1	30/0
Mean (SD)	18.87 (5.952)	11.15 (8.714)	15.95 (7.536)	8.80 (6.604)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	49/2	53/0	27/1	30/0
Mean (SD)	-4.76 (5.553)	-12.32 (9.319)	-6.73 (6.721)	-13.63 (7.137)
LS Mean (SE) ^a	-5.46 (1.172)	-13.03 (1.129)	-6.54 (1.363)	-13.58 (1.299)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.56 (1.460)	-	-7.03 (1.796)

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

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
95% CI	-	(-10.423 to -4.700)	-	(-10.552 to -3.511)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.02 (-1.413 to -0.637)	-	-1.03 (-1.550 to -0.516)
p-value		<.0001		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.8322

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	62/0	63/0
Mean (SD)	22.82 (4.391)	21.15 (5.603)	23.42 (3.965)	23.71 (3.929)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	59/3	63/0
Mean (SD)	17.65 (7.356)	6.55 (4.548)	17.88 (6.519)	11.49 (8.572)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	59/3	63/0
Mean (SD)	-5.18 (6.317)	-14.60 (7.660)	-5.54 (5.994)	-12.22 (8.822)
LS Mean (SE) ^a	-4.42 (1.494)	-15.14 (1.376)	-5.83 (1.027)	-12.34 (1.001)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-12.71 (1.977)	-	-6.51 (1.331)
95% CI	-	(-16.734 to -8.680)	-	(-9.119 to -3.903)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.72 (-2.381 to -1.050)	-	-0.88 (-1.236 to -0.529)
p-value		<.0001		<.0001

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

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Treatment-by-subgroup p-value				0.1436

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	22/0	29/0	57/0	54/0
Mean (SD)	22.05 (4.746)	23.14 (4.033)	23.77 (3.665)	23.07 (4.754)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	21/1	29/0	55/2	54/0
Mean (SD)	16.00 (7.689)	9.79 (8.449)	18.54 (6.146)	10.57 (7.902)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	21/1	29/0	55/2	54/0
Mean (SD)	-6.04 (7.486)	-13.34 (7.556)	-5.23 (5.419)	-12.50 (9.125)
LS Mean (SE) ^a	-6.12 (1.802)	-13.06 (1.613)	-5.71 (1.023)	-13.53 (1.031)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-6.94 (2.248)	-	-7.82 (1.340)
95% CI	-	(-11.350 to -2.539)	-	(-10.442 to -5.188)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.91 (-1.491 to -0.334)	-	-1.13 (-1.504 to -0.747)
p-value		0.0020		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.6057

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

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

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	15/0	67/0	68/0
Mean (SD)	21.08 (4.481)	21.73 (6.170)	23.69 (3.858)	23.40 (4.027)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	11/1	15/0	65/2	68/0
Mean (SD)	15.25 (4.880)	9.60 (7.327)	18.29 (6.857)	10.46 (8.249)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	11/1	15/0	65/2	68/0
Mean (SD)	-5.83 (6.221)	-12.13 (9.418)	-5.39 (6.035)	-12.94 (8.443)
LS Mean (SE) ^a	-7.29 (2.074)	-12.68 (1.603)	-5.40 (1.064)	-13.13 (1.028)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-5.39 (2.188)	-	-7.73 (1.268)
95% CI	-	(-9.678 to -1.102)	-	(-10.214 to -5.244)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.02 (-1.836 to -0.209)	-	-1.06 (-1.397 to -0.717)
p-value		0.0138		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.5230

Gewicht

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	25/0	26/0	54/0	57/0
Mean (SD)	22.92 (3.763)	23.00 (4.850)	23.46 (4.183)	23.14 (4.361)

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

Full Analysis Set POEM total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	24/1	26/0	52/2	57/0
Mean (SD)	17.40 (6.101)	10.58 (9.065)	18.03 (6.948)	10.18 (7.632)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	24/1	26/0	52/2	57/0
Mean (SD)	-5.52 (5.910)	-12.42 (9.458)	-5.43 (6.133)	-12.96 (8.220)
LS Mean (SE) ^a	-6.50 (1.959)	-13.14 (1.915)	-5.93 (1.102)	-13.62 (1.061)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-6.64 (2.167)	-	-7.69 (1.337)
95% CI	-	(-10.892 to -2.396)	-	(-10.309 to -5.067)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.87 (-1.421 to -0.313)	-	-1.10 (-1.471 to -0.723)
p-value		0.0022		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.6732

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD ≥ 1,5 Punkte

Alter

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Improvement from baseline in SCORAD sleep loss score ≥1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1/5 (20.0) / 0/5	4/6 (66.7) / 0/6	43/71 (60.6) / 0/71	57/74 (77.0) / 0/74
Non-responder / Imputed non-responder	4/5 (80.0) / 0/5	2/6 (33.3) / 0/6	28/71 (39.4) / 1/71 (1.4)	17/74 (23.0) / 0/74

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	143331.6 (0.00 to NE)	-	2.19 (1.04 to 4.62)
p-value for Odds Ratio	-	0.9762	-	0.0401
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	7.24 (0.01 to 9274.00)	-	1.29 (0.97 to 1.73)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.14 (0.00 to 176.97)	-	0.77 (0.58 to 1.03)
p-value for Risk Ratio	-	0.5088	-	0.0825
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.2660
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		46.67 (-4.83 to 98.16)		16.46 (1.59 to 31.33)
p-value for Risk Difference ^b		0.4142		0.0409

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Improvement from baseline in SCORAD sleep loss score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	32/53 (60.4) / 0/53	32/42 (76.2) / 0/42	12/23 (52.2) / 0/23	29/38 (76.3) / 0/38
Non-responder / Imputed non-responder	21/53 (39.6) / 0/53	10/42 (23.8) / 0/42	11/23 (47.8) / 1/23 (4.3)	9/38 (23.7) / 0/38
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.81 (0.68 to 4.84)	-	2.15 (0.62 to 7.40)
p-value for Odds Ratio	-	0.2324	-	0.2212
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.30 (0.78 to 2.15)	-	1.27 (0.64 to 2.51)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.77 (0.47 to 1.28)	-	0.79 (0.40 to 1.56)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
p-value for Risk Ratio	-	0.3090	-	0.4854
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7684
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		15.81 (-2.61 to 34.23)		24.14 (-0.34 to 48.63)
p-value for Risk Difference ^b		0.2418		0.2338

Region

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Improvement from baseline in SCORAD sleep loss score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	30/48 (62.5) / 0/48	36/50 (72.0) / 0/50	14/28 (50.0) / 0/28	25/30 (83.3) / 0/30
Non-responder / Imputed non-responder	18/48 (37.5) / 1/48 (2.1)	14/50 (28.0) / 0/50	14/28 (50.0) / 0/28	5/30 (16.7) / 0/30
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.48 (0.61 to 3.61)	-	5.26 (1.47 to 18.85)
p-value for Odds Ratio	-	0.3854	-	0.0118
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.23 (0.84 to 1.78)	-	1.62 (1.04 to 2.52)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.82 (0.56 to 1.18)	-	0.62 (0.40 to 0.97)
p-value for Risk Ratio	-	0.2821	-	0.0351
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3418
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		9.50 (-9.01 to 28.01)		33.33 (10.51 to 56.16)
p-value for Risk Difference ^b		0.3909		0.0081

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Improvement from baseline in SCORAD sleep loss score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	11/16 (68.8) / 0/16	17/19 (89.5) / 0/19	33/60 (55.0) / 0/60	44/61 (72.1) / 0/61
Non-responder / Imputed non-responder	5/16 (31.3) / 0/16	2/19 (10.5) / 0/19	27/60 (45.0) / 1/60 (1.7)	17/61 (27.9) / 0/61
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	4.27 (0.61 to 30.12)	-	2.08 (0.96 to 4.52)
p-value for Odds Ratio	-	0.1394	-	0.0643
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.38 (0.56 to 3.36)	-	1.29 (0.96 to 1.73)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.73 (0.30 to 1.77)	-	0.78 (0.58 to 1.04)
p-value for Risk Ratio	-	0.4698	-	0.0920
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.8667
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		20.72 (-5.85 to 47.30)		17.13 (0.25 to 34.01)
p-value for Risk Difference ^b		0.1310		0.0641

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Placebo + TCS (N=22)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline		Placebo + TCS (N=57)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
		<7 (N=51)	>=7 (N=111)		
Improvement from baseline in SCORAD sleep loss score ≥ 1.5 [n (%)]					
Responder / Imputed responder	13/20 (65.0) / 0/20	21/29 (72.4) / 0/29	31/56 (55.4) / 0/56	40/51 (78.4) / 0/51	
Non-responder / Imputed non-responder	7/20 (35.0) / 0/20	8/29 (27.6) / 0/29	25/56 (44.6) / 1/56 (1.8)	11/51 (21.6) / 0/51	
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.75 (0.44 to 7.04)	-	2.80 (1.14 to 6.85)	
p-value for Odds Ratio	-	0.4209	-	0.0246	
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.24 (0.76 to 2.04)	-	1.40 (0.93 to 2.10)	
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.80 (0.49 to 1.32)	-	0.72 (0.48 to 1.08)	
p-value for Risk Ratio	-	0.3798	-	0.1064	
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				<0.0001	
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		7.41 (-19.07 to 33.90)		23.07 (5.84 to 40.31)	
p-value for Risk Difference ^b		0.4441		0.0246	

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set Responder status at week 16	Placebo + TCS (N=12)	EASI total score at baseline		Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
		<21 (N=27)	≥ 21 (N=135)		
Improvement from baseline in SCORAD sleep loss score ≥ 1.5 [n (%)]					
Responder / Imputed responder	7/11 (63.6) / 0/11	10/15 (66.7) / 0/15	37/65 (56.9) / 0/65	51/65 (78.5) / 0/65	
Non-responder / Imputed non-responder	4/11 (36.4) / 0/11	5/15 (33.3) / 0/15	28/65 (43.1) / 1/65 (1.5)	14/65 (21.5) / 0/65	
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.87 (0.11 to 7.05)	-	2.76 (1.24 to 6.12)	

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
p-value for Odds Ratio	-	0.8877	-	0.0130
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (0.39 to 2.57)	-	1.37 (1.03 to 1.83)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.73 (0.55 to 0.97)
p-value for Risk Ratio	-	0.9989	-	0.0293
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4278
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		3.03 (-34.08 to 40.14)		21.54 (5.89 to 37.18)
p-value for Risk Difference ^b		0.9006		0.0126

Gewicht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Improvement from baseline in SCORAD sleep loss score >=1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	17/25 (68.0) / 0/25	18/24 (75.0) / 0/24	27/51 (52.9) / 0/51	43/56 (76.8) / 0/56
Non-responder / Imputed non-responder	8/25 (32.0) / 0/25	6/24 (25.0) / 0/24	24/51 (47.1) / 1/51 (2.0)	13/56 (23.2) / 0/56
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.22 (0.30 to 4.96)	-	2.93 (1.26 to 6.82)
p-value for Odds Ratio	-	0.7812	-	0.0130
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.11 (0.73 to 1.68)	-	1.46 (1.04 to 2.04)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.90 (0.59 to 1.37)	-	0.69 (0.49 to 0.96)
p-value for Risk Ratio	-	0.6144	-	0.0287

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

Full Analysis Set	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Responder status at week 16				
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3419
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		7.00 (-18.19 to 32.19)		23.84 (6.24 to 41.45)
p-value for Risk Difference ^b		0.7915		0.0117

Subgruppenanalyse: Veränderung der VAS Schlafstörungen des SCORAD**Alter**

Full Analysis Set	Age			
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)				
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	5/0	6/0	74/0	77/0
Mean (SD)	7.68 (1.486)	7.17 (1.449)	6.98 (2.149)	7.14 (2.380)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	4/1	6/0	71/3	77/0
Mean (SD)	5.96 (2.992)	3.97 (4.674)	4.73 (2.903)	2.39 (2.774)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	4/1	6/0	71/3	77/0
Mean (SD)	-1.72 (3.482)	-3.20 (4.154)	-2.25 (3.349)	-4.74 (3.263)
LS Mean (SE) ^a	-2.83 (1.775)	-1.39 (2.722)	-2.55 (0.362)	-4.82 (0.353)
LS Mean difference (SE) ^a	-	1.44 (3.547)	-	-2.27 (0.462)

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

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
95% CI	-	(-5.515 to 8.402)	-	(-3.176 to -1.366)
Hedges'g (95% CI)	-	0.41 (-1.560 to 2.377)	-	-0.81 (-1.133 to -0.487)
p-value		0.6841		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.9558

Geschlecht

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	55/0	44/0	24/0	39/0
Mean (SD)	7.20 (2.018)	7.01 (2.259)	6.62 (2.309)	7.29 (2.406)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	52/3	44/0	23/1	39/0
Mean (SD)	4.63 (2.951)	2.72 (2.959)	5.20 (2.819)	2.26 (2.934)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	52/3	44/0	23/1	39/0
Mean (SD)	-2.56 (3.071)	-4.28 (3.323)	-1.42 (3.832)	-5.03 (3.335)
LS Mean (SE) ^a	-2.77 (0.429)	-4.48 (0.511)	-1.97 (0.727)	-4.82 (0.498)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.71 (0.606)	-	-2.84 (0.824)
95% CI	-	(-2.900 to -0.523)	-	(-4.458 to -1.230)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.59 (-1.005 to -0.181)	-	-0.97 (-1.522 to -0.420)
p-value		0.0048		0.0006

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

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Treatment-by-subgroup p-value				0.2178

Region

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	51/0	53/0	28/0	30/0
Mean (SD)	6.96 (2.388)	7.25 (2.536)	7.13 (1.523)	6.94 (1.901)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	48/3	53/0	27/1	30/0
Mean (SD)	4.52 (2.755)	2.82 (3.137)	5.33 (3.143)	1.95 (2.504)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	48/3	53/0	27/1	30/0
Mean (SD)	-2.45 (3.489)	-4.43 (3.732)	-1.79 (3.056)	-4.99 (2.481)
LS Mean (SE) ^a	-2.84 (0.470)	-4.53 (0.449)	-1.90 (0.544)	-5.17 (0.517)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.69 (0.584)	-	-3.26 (0.718)
95% CI	-	(-2.831 to -0.541)	-	(-4.672 to -1.856)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.57 (-0.963 to -0.184)	-	-1.20 (-1.721 to -0.684)
p-value		0.0039		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.0907

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

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	62/0	63/0
Mean (SD)	6.88 (2.397)	6.24 (2.801)	7.06 (2.048)	7.43 (2.088)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	58/4	63/0
Mean (SD)	4.15 (3.030)	1.08 (1.315)	4.98 (2.869)	2.96 (3.166)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	20/0	58/4	63/0
Mean (SD)	-2.73 (3.957)	-5.16 (2.592)	-2.07 (3.169)	-4.47 (3.533)
LS Mean (SE) ^a	-2.38 (0.555)	-5.38 (0.512)	-2.18 (0.426)	-4.29 (0.415)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-3.00 (0.757)	-	-2.10 (0.553)
95% CI	-	(NE to NE)	-	(-3.187 to -1.020)
Hedges'g (95% CI)	-	NE (NE to NE)	-	-0.69 (-1.046 to -0.335)
p-value		NE		0.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.4339

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Baseline				

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

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Number Observed/Number Imputed	22/0	29/0	57/0	54/0
Mean (SD)	6.35 (2.724)	6.85 (2.189)	7.28 (1.785)	7.30 (2.391)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	21/1	29/0	54/3	54/0
Mean (SD)	3.93 (2.836)	2.29 (2.810)	5.14 (2.884)	2.62 (3.025)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	21/1	29/0	54/3	54/0
Mean (SD)	-2.42 (4.146)	-4.56 (2.913)	-2.14 (3.007)	-4.67 (3.558)
LS Mean (SE) ^a	-3.03 (0.683)	-4.72 (0.611)	-2.31 (0.436)	-4.76 (0.434)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.69 (0.853)	-	-2.45 (0.569)
95% CI	-	(-3.360 to -0.017)	-	(-3.569 to -1.337)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.59 (-1.166 to -0.006)	-	-0.83 (-1.211 to -0.454)
p-value		0.0477		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.5247

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	15/0	67/0	68/0
Mean (SD)	5.96 (2.789)	6.25 (2.786)	7.21 (1.933)	7.34 (2.178)

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

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	11/1	15/0	64/3	68/0
Mean (SD)	3.82 (2.533)	1.81 (2.241)	4.98 (2.949)	2.66 (3.064)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	11/1	15/0	64/3	68/0
Mean (SD)	-2.14 (2.991)	-4.44 (3.383)	-2.23 (3.416)	-4.68 (3.341)
LS Mean (SE) ^a	-2.77 (0.873)	-4.73 (0.691)	-2.54 (0.440)	-4.88 (0.421)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.97 (0.945)	-	-2.35 (0.523)
95% CI	-	(-3.818 to -0.113)	-	(-3.372 to -1.322)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.86 (-1.661 to -0.049)	-	-0.78 (-1.122 to -0.440)
p-value		0.0375		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.7674

Gewicht

Full Analysis Set SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	25/0	26/0	54/0	57/0
Mean (SD)	7.84 (1.553)	7.04 (2.560)	6.64 (2.238)	7.19 (2.223)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	23/2	26/0	52/2	57/0
Mean (SD)	4.58 (2.484)	2.97 (3.493)	4.91 (3.097)	2.30 (2.656)

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

Full Analysis Set	Weight					
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
SCORAD sleep loss score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)						
Change from baseline						
Number Observed/Number Imputed	23/2	26/0	52/2	57/0		
Mean (SD)	-3.27 (2.697)	-4.07 (3.523)	-1.73 (3.512)	-4.89 (3.237)		
LS Mean (SE) ^a	-2.63 (0.736)	-3.83 (0.712)	-2.32 (0.454)	-4.99 (0.429)		
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.20 (0.826)	-	-2.66 (0.549)		
95% CI	-	(-2.816 to 0.422)	-	(-3.739 to -1.587)		
Hedges'g (95% CI)	-	-0.42 (-0.991 to 0.148)	-	-0.93 (-1.311 to -0.557)		
p-value		0.1473		<.0001		
Treatment-by-subgroup p-value				0.1668		

Subgruppenanalyse: Veränderung der Sleep Quality NRS**Alter**

Full Analysis Set	Age					
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)						
Baseline						
Number Observed/Number Imputed	5/0	6/0	74/0	75/2		
Mean (SD)	4.14 (1.898)	6.27 (1.224)	4.71 (2.077)	4.97 (1.904)		
Week 16						
Number Observed/Number Imputed	2/3	5/1	60/14	65/12		
Mean (SD)	5.66 (1.653)	7.14 (0.893)	6.17 (1.639)	7.09 (1.575)		

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

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	2/3	5/1	60/14	65/12
Mean (SD)	1.52 (1.590)	0.87 (1.792)	1.46 (2.198)	2.12 (2.330)
LS Mean (SE) ^a	1.01 (1.176)	0.72 (1.510)	1.36 (0.232)	2.20 (0.234)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-0.29 (2.323)	-	0.83 (0.301)
95% CI	-	(-4.898 to 4.314)	-	(0.242 to 1.421)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.24 (-4.104 to 3.614)	-	0.49 (0.143 to 0.839)
p-value		0.9002		0.0057
Treatment-by-subgroup p-value				0.7009

Geschlecht

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	55/0	44/0	24/0	37/2
Mean (SD)	4.57 (1.831)	5.04 (1.801)	4.89 (2.538)	5.09 (2.006)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	42/13	40/4	20/4	30/9
Mean (SD)	6.04 (1.521)	7.01 (1.773)	6.35 (1.885)	7.19 (1.221)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	42/13	40/4	20/4	30/9
Mean (SD)	1.47 (2.116)	1.97 (2.450)	1.46 (2.295)	2.10 (2.171)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
LS Mean (SE) ^a	1.36 (0.281)	2.25 (0.327)	1.16 (0.439)	2.13 (0.322)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.89 (0.395)	-	0.97 (0.509)
95% CI	-	(0.114 to 1.664)	-	(-0.033 to 1.964)
Hedges'g (95% CI)	-	0.50 (0.065 to 0.940)	-	0.60 (-0.020 to 1.214)
p-value		0.0245		0.0581
Treatment-by-subgroup p-value				0.9445

Region

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	51/0	52/1	28/0	29/1
Mean (SD)	4.99 (2.199)	4.96 (2.097)	4.09 (1.660)	5.24 (1.463)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	38/13	45/8	24/4	25/5
Mean (SD)	6.16 (1.518)	6.94 (1.714)	6.09 (1.856)	7.37 (1.117)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	38/13	45/8	24/4	25/5
Mean (SD)	1.17 (2.103)	1.98 (2.619)	2.00 (2.188)	2.13 (1.664)
LS Mean (SE) ^a	1.11 (0.296)	1.88 (0.283)	1.59 (0.358)	2.60 (0.355)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.77 (0.357)	-	1.01 (0.490)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
95% CI	-	(0.066 to 1.467)	-	(0.046 to 1.968)
Hedges'g (95% CI)	-	0.44 (0.038 to 0.851)	-	0.62 (0.028 to 1.203)
p-value		0.0320		0.0401
Treatment-by-subgroup p-value				0.6117

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	19/1	62/0	62/1
Mean (SD)	4.37 (2.340)	4.94 (1.535)	4.75 (1.989)	5.10 (1.997)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	50/12	52/11
Mean (SD)	6.35 (2.090)	7.06 (1.794)	6.08 (1.501)	7.10 (1.456)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	50/12	52/11
Mean (SD)	1.98 (3.001)	2.12 (2.790)	1.33 (1.869)	2.00 (2.160)
LS Mean (SE) ^a	1.61 (0.538)	2.38 (0.486)	1.16 (0.227)	2.08 (0.235)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.77 (0.722)	-	0.92 (0.306)
95% CI	-	(-0.647 to 2.182)	-	(0.325 to 1.524)
Hedges'g (95% CI)	-	0.37 (-0.312 to 1.054)	-	0.60 (0.210 to 0.986)
p-value		0.2874		0.0025

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

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Treatment-by-subgroup p-value				0.6226

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	22/0	27/2	57/0	54/0
Mean (SD)	5.70 (1.726)	5.43 (1.251)	4.27 (2.053)	4.86 (2.139)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	15/7	24/5	47/10	46/8
Mean (SD)	6.47 (1.311)	6.88 (1.679)	6.01 (1.736)	7.21 (1.450)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	15/7	24/5	47/10	46/8
Mean (SD)	0.77 (1.807)	1.45 (1.832)	1.74 (2.234)	2.34 (2.489)
LS Mean (SE) ^a	0.92 (0.425)	1.34 (0.391)	1.50 (0.274)	2.59 (0.277)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.42 (0.523)	-	1.09 (0.361)
95% CI	-	(-0.605 to 1.446)	-	(0.385 to 1.801)
Hedges'g (95% CI)	-	0.25 (-0.361 to 0.862)	-	0.63 (0.224 to 1.045)
p-value		0.4217		0.0025
Treatment-by-subgroup p-value				0.2890

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	14/1	67/0	67/1
Mean (SD)	4.91 (2.736)	5.70 (1.176)	4.63 (1.937)	4.92 (1.991)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	8/4	14/1	54/13	56/12
Mean (SD)	6.24 (1.971)	6.73 (1.543)	6.12 (1.583)	7.17 (1.530)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	8/4	14/1	54/13	56/12
Mean (SD)	1.34 (3.284)	1.03 (1.832)	1.49 (1.922)	2.25 (2.357)
LS Mean (SE) ^a	1.46 (0.735)	1.73 (0.590)	1.42 (0.261)	2.42 (0.256)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.28 (0.850)	-	1.00 (0.311)
95% CI	-	(-1.391 to 1.944)	-	(0.392 to 1.611)
Hedges'g (95% CI)	-	0.14 (-0.723 to 1.011)	-	0.61 (0.240 to 0.986)
p-value		0.7450		0.0013
Treatment-by-subgroup p-value				0.3400

Gewicht

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	25/0	26/0	54/0	55/2

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

Full Analysis Set NRS weekly average of child s sleep quality score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Mean (SD)	4.56 (2.037)	5.12 (1.834)	4.72 (2.087)	5.03 (1.928)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	21/4	23/3	41/13	47/10
Mean (SD)	5.92 (1.282)	6.85 (1.509)	6.24 (1.775)	7.21 (1.543)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	21/4	23/3	41/13	47/10
Mean (SD)	1.36 (2.271)	1.72 (1.786)	1.52 (2.122)	2.17 (2.515)
LS Mean (SE) ^a	0.85 (0.376)	1.62 (0.372)	1.42 (0.298)	2.33 (0.294)
LS Mean difference (SE) ^a	-	0.77 (0.426)	-	0.90 (0.362)
95% CI	-	(-0.061 to 1.611)	-	(0.195 to 1.614)
Hedges'g (95% CI)	-	0.54 (-0.043 to 1.133)	-	0.51 (0.110 to 0.912)
p-value		0.0694		0.0125
Treatment-by-subgroup p-value				0.8297

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Veränderung der Skin Pain NRS \geq 1,5 Punkte**Alter**

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Improvement from baseline in NRS weekly average of skin pain score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1/5 (20.0) / 1/5 (20.0)	5/6 (83.3) / 0/6	32/73 (43.8) / 2/73 (2.7)	62/73 (84.9) / 4/73 (5.5)
Non-responder / Imputed non-responder	4/5 (80.0) / 0/5	1/6 (16.7) / 0/6	41/73 (56.2) / 0/73	11/73 (15.1) / 2/73 (2.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	573326.2 (0.00 to NE)	-	8.22 (3.56 to 18.99)
p-value for Odds Ratio	-	0.9734	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	9.96 (0.02 to 4939.19)	-	1.91 (1.42 to 2.59)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.10 (0.00 to 49.81)	-	0.52 (0.39 to 0.71)
p-value for Risk Ratio	-	0.3849	-	<0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3502
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		63.33 (17.31 to 100.00)		41.10 (27.06 to 55.13)
p-value for Risk Difference ^b		0.1824		<0.0001

Geschlecht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Improvement from baseline in NRS weekly average of skin pain score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	22/55 (40.0) / 2/55 (3.6)	37/43 (86.0) / 2/43 (4.7)	11/23 (47.8) / 1/23 (4.3)	30/36 (83.3) / 2/36 (5.6)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=55)	Male (N=99)	Placebo + TCS (N=24)	Female (N=63)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Non-responder / Imputed non-responder	33/55 (60.0) / 0/55	6/43 (14.0) / 1/43 (2.3)	12/23 (52.2) / 0/23	6/36 (16.7) / 1/36 (2.8)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	10.84 (3.57 to 32.95)	-	4.75 (1.16 to 19.43)
p-value for Odds Ratio	-	<0.0001	-	0.0307
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.19 (1.21 to 3.96)	-	1.55 (0.82 to 2.96)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.46 (0.25 to 0.83)	-	0.64 (0.34 to 1.22)
p-value for Risk Ratio	-	0.0103	-	0.1744
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3992
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		46.05 (29.47 to 62.63)		35.51 (11.74 to 59.28)
p-value for Risk Difference ^b		<0.0001		0.0288

Region

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	Placebo + TCS (N=51)	North America (N=104)	Placebo + TCS (N=28)	Europe (N=58)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Improvement from baseline in NRS weekly average of skin pain score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	20/50 (40.0) / 3/50 (6.0)	40/50 (80.0) / 3/50 (6.0)	13/28 (46.4) / 0/28	27/29 (93.1) / 1/29 (3.4)
Non-responder / Imputed non-responder	30/50 (60.0) / 0/50	10/50 (20.0) / 2/50 (4.0)	15/28 (53.6) / 0/28	2/29 (6.9) / 0/29
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	6.38 (2.52 to 16.18)	-	16.99 (3.15 to 91.52)

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
p-value for Odds Ratio	-	0.0001	-	0.0014
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.98 (1.32 to 2.98)	-	2.04 (1.27 to 3.28)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.50 (0.34 to 0.76)	-	0.49 (0.30 to 0.79)
p-value for Risk Ratio	-	0.0012	-	0.0042
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.9242
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		40.00 (22.47 to 57.53)		46.67 (26.03 to 67.32)
p-value for Risk Difference ^b		<0.0001		0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Improvement from baseline in NRS weekly average of skin pain score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	8/17 (47.1) / 2/17 (11.8)	18/19 (94.7) / 1/19 (5.3)	25/61 (41.0) / 1/61 (1.6)	49/60 (81.7) / 3/60 (5.0)
Non-responder / Imputed non-responder	9/17 (52.9) / 0/17	1/19 (5.3) / 0/19	36/61 (59.0) / 0/61	11/60 (18.3) / 2/60 (3.3)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	37.95 (2.38 to 605.93)	-	6.64 (2.84 to 15.54)
p-value for Odds Ratio	-	0.0117	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.95 (0.65 to 5.78)	-	2.01 (1.46 to 2.78)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.51 (0.17 to 1.53)	-	0.50 (0.36 to 0.69)
p-value for Risk Ratio	-	0.2221	-	<0.0001

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

Full Analysis Set Responder status at week 16	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.9968
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		47.68 (21.91 to 73.44)		40.68 (24.93 to 56.44)
p-value for Risk Difference ^b		0.0013		<0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set Responder status at week 16	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Improvement from baseline in NRS weekly average of skin pain score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	5/22 (22.7) / 0/22	22/27 (81.5) / 1/27 (3.7)	28/56 (50.0) / 3/56 (5.4)	45/52 (86.5) / 3/52 (5.8)
Non-responder / Imputed non-responder	17/22 (77.3) / 0/22	5/27 (18.5) / 0/27	28/56 (50.0) / 0/56	7/52 (13.5) / 2/52 (3.8)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	19.62 (3.66 to 105.13)	-	7.07 (2.57 to 19.47)
p-value for Odds Ratio	-	0.0009	-	0.0002
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.05 (1.15 to 8.08)	-	1.68 (1.16 to 2.44)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.33 (0.12 to 0.87)	-	0.60 (0.41 to 0.86)
p-value for Risk Ratio	-	0.0263	-	0.0066
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1129
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		58.75 (35.92 to 81.59)		36.54 (20.49 to 52.59)
p-value for Risk Difference ^b		0.0002		<0.0001

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

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set Responder status at week 16	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Improvement from baseline in NRS weekly average of skin pain score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	7/12 (58.3) / 1/12 (8.3)	14/14 (100) / 1/14 (7.1)	26/66 (39.4) / 2/66 (3.0)	53/65 (81.5) / 3/65 (4.6)
Non-responder / Imputed non-responder	5/12 (41.7) / 0/12	0/14 / 0/14	40/66 (60.6) / 0/66	12/65 (18.5) / 2/65 (3.1)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	9.5861E9 (0.00 to NE)	-	7.70 (3.29 to 18.00)
p-value for Odds Ratio	-	0.9591	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.69 (NE to NE)	-	2.04 (1.45 to 2.86)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.59 (NE to NE)	-	0.49 (0.35 to 0.69)
p-value for Risk Ratio	-	<0.0001	-	<0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				<0.0001
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		41.67 (13.77 to 69.56)		42.14 (27.05 to 57.24)
p-value for Risk Difference ^b		0.0299		<0.0001

Gewicht

Full Analysis Set Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Improvement from baseline in NRS weekly average of skin pain score ≥ 1.5 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	12/25 (48.0) / 1/25 (4.0)	21/24 (87.5) / 1/24 (4.2)	21/53 (39.6) / 2/53 (3.8)	46/55 (83.6) / 3/55 (5.5)
Non-responder / Imputed non-responder	13/25 (52.0) / 0/25	3/24 (12.5) / 0/24	32/53 (60.4) / 0/53	9/55 (16.4) / 2/55 (3.6)

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

Full Analysis Set	Weight			
	Placebo + TCS (N=25)	5-<15 kg (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	15-<30 kg (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Responder status at week 16				
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	7.62 (1.69 to 34.31)	-	8.91 (3.44 to 23.09)
p-value for Odds Ratio	-	0.0093	-	<0.0001
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.00 (NE to NE)	-	2.11 (1.46 to 3.06)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.47 (0.33 to 0.69)
p-value for Risk Ratio	-	<0.0001	-	0.0001
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7224
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		39.50 (15.87 to 63.13)		44.01 (27.61 to 60.41)
p-value for Risk Difference ^b		0.0057		<0.0001

Subgruppenanalyse: Veränderung des Skin Pain NRS**Alter**

Full Analysis Set	Age			
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	2 years - <6 years (N=151) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)				
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	5/0	6/0	73/1	75/2
Mean (SD)	7.66 (1.616)	7.22 (1.436)	7.08 (1.891)	6.79 (1.767)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	2/3	5/1	62/12	67/10
Mean (SD)	5.58 (1.832)	2.71 (2.268)	5.19 (2.385)	2.76 (2.092)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	2/3	5/1	61/13	67/10
Mean (SD)	-2.08 (1.629)	-4.51 (1.916)	-1.89 (2.063)	-4.02 (2.539)
LS Mean (SE) ^a	-2.49 (1.212)	-4.06 (1.806)	-1.80 (0.308)	-4.06 (0.293)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.57 (2.218)	-	-2.26 (0.387)
95% CI	-	(-5.925 to 2.792)	-	(-3.015 to -1.497)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.76 (-2.879 to 1.356)	-	-1.01 (-1.352 to -0.671)
p-value		0.4804		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.6304

Geschlecht

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	55/0	44/0	23/1	37/2
Mean (SD)	7.06 (1.793)	6.72 (1.593)	7.23 (2.077)	6.93 (1.909)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	44/11	40/4	20/4	32/7
Mean (SD)	5.22 (2.230)	2.74 (2.336)	5.21 (2.644)	2.78 (1.805)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	44/11	40/4	19/5	32/7

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

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=99)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=55)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Mean (SD)	-1.85 (1.914)	-3.98 (2.585)	-2.02 (2.315)	-4.15 (2.416)
LS Mean (SE) ^a	-1.94 (0.366)	-4.20 (0.406)	-1.61 (0.591)	-4.06 (0.399)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.26 (0.502)	-	-2.45 (0.660)
95% CI	-	(-3.249 to -1.280)	-	(-3.747 to -1.159)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.01 (-1.450 to -0.571)	-	-1.10 (-1.675 to -0.518)
p-value		<.0001		0.0002
Treatment-by-subgroup p-value				0.9751

Region

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	50/1	52/1	28/0	29/1
Mean (SD)	7.20 (1.989)	7.03 (2.030)	6.95 (1.659)	6.45 (0.979)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	40/11	44/9	24/4	28/2
Mean (SD)	5.38 (2.415)	2.82 (2.151)	4.92 (2.228)	2.65 (2.011)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	39/12	44/9	24/4	28/2
Mean (SD)	-1.83 (1.795)	-4.21 (2.838)	-2.03 (2.432)	-3.80 (1.738)
LS Mean (SE) ^a	-1.79 (0.408)	-4.26 (0.361)	-1.89 (0.447)	-3.90 (0.423)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.47 (0.483)	-	-2.01 (0.599)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=104)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=51)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
95% CI	-	(-3.420 to -1.525)	-	(-3.187 to -0.837)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.08 (-1.492 to -0.665)	-	-0.94 (-1.496 to -0.393)
p-value		<.0001		0.0008
Treatment-by-subgroup p-value				0.5804

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=125)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	17/0	19/1	61/1	62/1
Mean (SD)	7.38 (1.621)	6.75 (1.304)	7.04 (1.940)	6.84 (1.867)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	52/10	54/9
Mean (SD)	5.27 (2.510)	2.46 (1.795)	5.20 (2.321)	2.85 (2.181)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/5	18/2	51/11	54/9
Mean (SD)	-2.11 (2.281)	-4.28 (1.924)	-1.84 (1.972)	-3.99 (2.658)
LS Mean (SE) ^a	-1.92 (0.616)	-4.39 (0.535)	-1.74 (0.328)	-4.00 (0.313)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.47 (0.812)	-	-2.26 (0.424)
95% CI	-	(-4.068 to -0.882)	-	(-3.090 to -1.429)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=62)	IGA=4 (N=125) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.11 (-1.831 to -0.397)	-	-1.01 (-1.378 to -0.637)
p-value		0.0023		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.7618

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	22/0	27/2	56/1	54/0
Mean (SD)	5.28 (1.285)	5.90 (0.784)	7.82 (1.556)	7.31 (1.914)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	15/7	25/4	49/8	47/7
Mean (SD)	4.29 (2.233)	2.86 (2.220)	5.57 (2.308)	2.71 (2.037)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	15/7	25/4	48/9	47/7
Mean (SD)	-0.99 (1.994)	-3.05 (1.980)	-2.25 (1.950)	-4.60 (2.586)
LS Mean (SE) ^a	-0.97 (0.594)	-3.01 (0.504)	-2.13 (0.349)	-4.81 (0.340)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.04 (0.739)	-	-2.68 (0.451)
95% CI	-	(-3.489 to -0.592)	-	(-3.560 to -1.793)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.91 (-1.561 to -0.265)	-	-1.20 (-1.600 to -0.806)

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

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=22)	<7 (N=51) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
p-value		0.0058		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.2603

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<21 (N=27) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	>=21 (N=135) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	14/1	66/1	67/1
Mean (SD)	7.14 (2.033)	6.49 (1.548)	7.11 (1.858)	6.89 (1.784)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	8/4	13/2	56/11	59/9
Mean (SD)	4.78 (2.098)	2.43 (1.744)	5.29 (2.394)	2.83 (2.164)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	8/4	13/2	55/12	59/9
Mean (SD)	-2.36 (1.992)	-4.06 (1.677)	-1.82 (2.041)	-4.06 (2.650)
LS Mean (SE) ^a	-2.26 (0.828)	-4.13 (0.685)	-1.78 (0.352)	-4.17 (0.332)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-1.87 (0.975)	-	-2.39 (0.410)
95% CI	-	(-3.786 to 0.043)	-	(-3.195 to -1.588)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.90 (-1.825 to 0.021)	-	-1.04 (-1.394 to -0.693)
p-value		0.0554		<.0001

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

	EASI total score at baseline			
		<21 (N=27)		>=21 (N=135)
Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=12)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
NRS weekly average of skin pain score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)				
Treatment-by-subgroup p-value				0.6820

Gewicht

	Weight			
		5-<15 kg (N=51)		15-<30 kg (N=111)
Full Analysis Set	Placebo + TCS (N=25)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=57)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	25/0	26/0	53/1	55/2
Mean (SD)	7.11 (1.927)	6.56 (2.202)	7.12 (1.864)	6.93 (1.493)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	21/4	24/2	43/11	48/9
Mean (SD)	5.31 (1.915)	2.72 (2.406)	5.17 (2.537)	2.78 (1.953)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	21/4	24/2	42/12	48/9
Mean (SD)	-1.80 (1.813)	-3.84 (2.811)	-1.95 (2.138)	-4.16 (2.354)
LS Mean (SE) ^a	-1.37 (0.572)	-3.72 (0.552)	-1.95 (0.399)	-4.25 (0.365)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-2.35 (0.651)	-	-2.30 (0.462)
95% CI	-	(-3.624 to -1.070)	-	(-3.210 to -1.399)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.08 (-1.670 to -0.493)	-	-1.02 (-1.418 to -0.618)
p-value		0.0003		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.9849

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDLQI um ≥ 6 Punkte**Alter**

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	Age			
	Placebo + TCS (N=0)	1 (N=0) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=0)	Placebo + TCS (N=38)	2 years - <6 years (N=85) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=47)
Improvement from baseline in CDLQI total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	0 / 0	0 / 0	16 (42.1) / 1 (2.6)	37 (78.7) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	0 / 0	0 / 0	22 (57.9) / 0	10 (21.3) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	NE (NE to NE)	-	5.34 (1.96 to 14.56)
p-value for Odds Ratio	-	NE	-	0.0014
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	NE (NE to NE)	-	4.67 (1.94 to 11.23)
Reversed Peto Odds Ratio (95% CI)	-		-	0.21 (0.09 to 0.52)
p-value for Peto Odds Ratio		NE		0.0006
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	NE (NE to NE)	-	1.83 (1.16 to 2.89)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.55 (0.35 to 0.86)
p-value for Risk Ratio	-	NE	-	0.0098
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				NE
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a				36.62 (17.04 to 56.20)
p-value for Risk Difference ^b				0.0008

Geschlecht

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=24)	Male (N=52)	Placebo + TCS (N=14)	Female (N=33)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=19)
Improvement from baseline in CDLQI total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	11 (45.8) / 0	22 (78.6) / 0	5 (35.7) / 1 (7.1)	15 (78.9) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	13 (54.2) / 0	6 (21.4) / 0	9 (64.3) / 0	4 (21.1) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.42 (1.42 to 20.69)	-	5.66 (0.98 to 32.78)
p-value for Odds Ratio	-	0.0147	-	0.0526
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.94 (1.08 to 3.51)	-	1.74 (0.75 to 4.03)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.51 (0.29 to 0.93)	-	0.58 (0.25 to 1.34)
p-value for Risk Ratio	-	0.0285	-	0.1889
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.8585
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		32.74 (7.67 to 57.81)		43.23 (12.15 to 74.31)
p-value for Risk Difference ^b		0.0116		0.0491

Region

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	Region			
	Placebo + TCS (N=21)	North America (N=49)	Placebo + TCS (N=17)	Europe (N=36)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=19)
Improvement from baseline in CDLQI total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	12 (57.1) / 1 (4.8)	20 (71.4) / 0	4 (23.5) / 0	17 (89.5) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	9 (42.9) / 0	8 (28.6) / 0	13 (76.5) / 0	2 (10.5) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.98 (0.56 to 7.03)	-	27.21 (3.86 to 191.73)

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	Region			
	North America (N=49)		Europe (N=36)	
	Placebo + TCS (N=21)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=19)
p-value for Odds Ratio	-	0.2820	-	0.0016
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.20 (0.74 to 1.95)	-	3.63 (1.29 to 10.24)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.83 (0.51 to 1.35)	-	0.28 (0.10 to 0.78)
p-value for Risk Ratio	-	0.4439	-	0.0163
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1206
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		14.29 (-12.70 to 41.27)		65.94 (41.51 to 90.38)
p-value for Risk Difference ^b		0.2878		0.0001

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=16)		IGA=4 (N=69)	
	Placebo + TCS (N=6)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=10)	Placebo + TCS (N=32)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=37)
Improvement from baseline in CDLQI total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1 (16.7) / 0	9 (90.0) / 0	15 (46.9) / 1 (3.1)	28 (75.7) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	5 (83.3) / 0	1 (10.0) / 0	17 (53.1) / 0	9 (24.3) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	952480.0 (0.00 to 3.02E212)	-	3.60 (1.24 to 10.42)
p-value for Odds Ratio	-	0.9507	-	0.0192
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.32 (0.30 to 37.33)	-	1.59 (1.02 to 2.50)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.30 (0.03 to 3.38)	-	0.63 (0.40 to 0.98)
p-value for Risk Ratio	-	0.3003	-	0.0427

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=6)	IGA=3 (N=16) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=10)	Placebo + TCS (N=32)	IGA=4 (N=69) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=37)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4534
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		73.33 (38.19 to 100.00)		28.80 (6.66 to 50.94)
p-value for Risk Difference ^b		0.0065		0.0164

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<7 (N=30) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=18)	Placebo + TCS (N=26)	>=7 (N=55) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)
Improvement from baseline in CDLQI total score >=6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	3 (25.0) / 0	16 (88.9) / 0	13 (50.0) / 1 (3.8)	21 (72.4) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	9 (75.0) / 0	2 (11.1) / 0	13 (50.0) / 0	8 (27.6) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	35.29 (3.76 to 331.23)	-	2.31 (0.68 to 7.85)
p-value for Odds Ratio	-	0.0031	-	0.1738
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.59 (0.31 to 21.91)	-	1.40 (0.80 to 2.43)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.39 (0.05 to 3.27)	-	0.71 (0.41 to 1.24)
p-value for Risk Ratio	-	0.3675	-	0.2287
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1414
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		63.89 (35.41 to 92.37)		22.41 (-2.77 to 47.59)
p-value for Risk Difference ^b		0.0005		0.1820

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=4)	<21 (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=7)	Placebo + TCS (N=34)	>=21 (N=74) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=40)
Improvement from baseline in CDLQI total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	2 (50.0) / 0	5 (71.4) / 0	14 (41.2) / 1 (2.9)	32 (80.0) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	2 (50.0) / 0	2 (28.6) / 0	20 (58.8) / 0	8 (20.0) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.92 (0.07 to 121.11)	-	6.28 (2.06 to 19.15)
p-value for Odds Ratio	-	0.5073	-	0.0016
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.79 (0.32 to 10.09)	-	1.85 (1.16 to 2.97)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.56 (0.10 to 3.14)	-	0.54 (0.34 to 0.86)
p-value for Risk Ratio	-	0.4399	-	0.0110
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7484
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		21.43 (-37.91 to 80.77)		38.82 (18.15 to 59.50)
p-value for Risk Difference ^b		0.5485		0.0009

Gewicht

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=3)	5-<15 kg (N=7) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=4)	Placebo + TCS (N=35)	15-<30 kg (N=78) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=43)
Improvement from baseline in CDLQI total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	3 (100) / 0	3 (75.0) / 0	13 (37.1) / 1 (2.9)	34 (79.1) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	0 / 0	1 (25.0) / 0	22 (62.9) / 0	9 (20.9) / 0

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=3)	5-<15 kg (N=7) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=4)	Placebo + TCS (N=35)	15-<30 kg (N=78) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=43)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.00 (0.00 to NE)	-	6.72 (2.36 to 19.12)
p-value for Odds Ratio	-	0.9804	-	0.0005
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.69 (NE to NE)	-	2.02 (1.25 to 3.25)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.49 (0.31 to 0.80)
p-value for Risk Ratio	-	<0.0001	-	0.0044
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				<0.0001
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		-25.00 (-67.43 to 17.43)		41.93 (21.82 to 62.03)
p-value for Risk Difference ^b		0.2207		0.0002

Subgruppenanalyse: Veränderung des CDLQI**Geschlecht**

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Placebo + TCS (N=24)	Male (N=52) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)	Placebo + TCS (N=14)	Female (N=33) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=19)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	24/0	28/0	14/0	19/0
Mean (SD)	18.25 (6.361)	17.25 (4.672)	16.64 (6.147)	17.79 (6.630)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	23/1	28/0	13/1	19/0

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=52)		Female (N=33)	
	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)	Placebo + TCS (N=14)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=19)
Mean (SD)	12.82 (7.266)	7.18 (4.546)	10.58 (8.895)	5.05 (3.719)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	23/1	28/0	13/1	19/0
Mean (SD)	-5.43 (6.099)	-10.07 (7.050)	-6.07 (6.702)	-12.74 (5.685)
LS Mean (SE) ^a	-6.91 (1.636)	-11.72 (1.618)	-5.19 (2.134)	-11.63 (1.566)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-4.81 (1.690)	-	-6.44 (2.152)
95% CI	-	(-8.121 to -1.496)	-	(-10.658 to -2.223)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.84 (-1.416 to -0.261)	-	-1.13 (-1.865 to -0.389)
p-value		0.0044		0.0028
Treatment-by-subgroup p-value				0.5550

Region

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=49)		Europe (N=36)	
	Placebo + TCS (N=21)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=19)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	21/0	28/0	17/0	19/0
Mean (SD)	17.86 (6.263)	16.07 (5.906)	17.41 (6.413)	19.53 (4.128)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	20/1	28/0	16/1	19/0
Mean (SD)	10.72 (7.125)	6.25 (4.510)	13.58 (8.643)	6.42 (4.141)
Change from baseline				

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=49)		Europe (N=36)	
	Placebo + TCS (N=21)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=19)
Number Observed/Number Imputed	20/1	28/0	16/1	19/0
Mean (SD)	-7.14 (6.564)	-9.82 (7.118)	-3.84 (5.471)	-13.11 (5.343)
LS Mean (SE) ^a	-8.99 (2.005)	-12.36 (1.720)	-3.13 (2.330)	-12.09 (2.108)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-3.37 (1.655)	-	-8.95 (1.876)
95% CI	-	(-6.609 to -0.123)	-	(-12.630 to -5.275)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.61 (-1.195 to -0.022)	-	-1.64 (-2.317 to -0.968)
p-value		0.0419		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.0342

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=16)		IGA=4 (N=69)	
	Placebo + TCS (N=6)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=10)	Placebo + TCS (N=32)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=37)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	6/0	10/0	32/0	37/0
Mean (SD)	16.83 (5.707)	17.40 (5.232)	17.81 (6.418)	17.49 (5.621)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	6/0	10/0	30/2	37/0
Mean (SD)	12.33 (7.005)	4.10 (2.234)	11.93 (8.115)	6.92 (4.567)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	6/0	10/0	30/2	37/0
Mean (SD)	-4.50 (5.128)	-13.30 (6.378)	-5.88 (6.481)	-10.57 (6.623)
LS Mean (SE) ^a	-7.31 (2.472)	-15.09 (1.900)	-4.87 (1.930)	-9.82 (1.783)

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=6)	IGA=3 (N=16) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=10)	Placebo + TCS (N=32)	IGA=4 (N=69) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=37)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-7.78 (2.412)	-	-4.95 (1.460)
95% CI	-	(NE to NE)	-	(-7.808 to -2.085)
Hedges'g (95% CI)	-	NE (NE to NE)	-	-0.83 (-1.312 to -0.350)
p-value		NE		0.0007
Treatment-by-subgroup p-value				0.3987

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<7 (N=30) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=18)	Placebo + TCS (N=26)	>=7 (N=55) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	18/0	26/0	29/0
Mean (SD)	14.42 (6.360)	17.78 (4.784)	19.15 (5.711)	17.28 (5.952)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	12/0	18/0	24/2	29/0
Mean (SD)	11.50 (8.909)	5.44 (3.382)	12.22 (7.510)	6.86 (4.786)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	12/0	18/0	24/2	29/0
Mean (SD)	-2.92 (5.946)	-12.33 (4.959)	-6.93 (6.073)	-10.41 (7.428)
LS Mean (SE) ^a	-4.24 (1.786)	-12.84 (1.876)	-7.45 (1.966)	-11.75 (1.570)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-8.60 (2.236)	-	-4.30 (1.770)
95% CI	-	(NE to NE)	-	(-7.765 to -0.828)
Hedges'g (95% CI)	-	NE (NE to NE)	-	-0.71 (-1.285 to -0.137)

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

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=12)	<7 (N=30) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=18)	Placebo + TCS (N=26)	>=7 (N=55) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)
p-value		NE		0.0152
Treatment-by-subgroup p-value				0.1723

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=4)	<21 (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=7)	Placebo + TCS (N=34)	>=21 (N=74) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=40)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	4/0	7/0	34/0	40/0
Mean (SD)	17.00 (6.055)	15.43 (5.884)	17.74 (6.355)	17.83 (5.411)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	4/0	7/0	32/2	40/0
Mean (SD)	7.75 (3.500)	5.71 (3.147)	12.50 (8.109)	6.43 (4.517)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	4/0	7/0	32/2	40/0
Mean (SD)	-9.25 (8.770)	-9.71 (7.319)	-5.24 (5.916)	-11.40 (6.535)
LS Mean (SE) ^a	-7.29 (1.677)	-10.06 (1.147)	-6.18 (1.674)	-12.14 (1.446)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-3.60 (2.795)	-	-5.96 (1.379)
95% CI	-	(-10.779 to 3.588)	-	(-8.666 to -3.261)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.84 (-2.347 to 0.668)	-	-1.04 (-1.505 to -0.566)
p-value		0.2546		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.2298

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

Gewicht

Full Analysis Set - Patients aged 4+ CDLQI total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=3)	5-<15 kg (N=7) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=4)	Placebo + TCS (N=35)	15-<30 kg (N=78) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=43)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	3/0	4/0	35/0	43/0
Mean (SD)	22.67 (0.577)	20.25 (8.221)	17.23 (6.330)	17.21 (5.226)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	3/0	4/0	33/2	43/0
Mean (SD)	12.67 (4.509)	7.50 (7.047)	11.94 (8.126)	6.21 (4.092)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	3/0	4/0	33/2	43/0
Mean (SD)	-10.00 (4.583)	-12.75 (8.578)	-5.29 (6.277)	-11.00 (6.495)
LS Mean (SE) ^a	-14.38 (5.195)	-14.31 (2.409)	-5.50 (1.133)	-11.19 (1.008)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-5.00 (4.861)	-	-5.69 (1.331)
95% CI	-	(-25.916 to 15.913)	-	(-8.299 to -3.080)
Hedges'g (95% CI)	-	0.01 (-2.782 to 2.797)	-	-0.98 (-1.435 to -0.533)
p-value		0.4117		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.4190

Subgruppenanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des IDQOL um ≥ 6 Punkte**Alter**

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=66)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=36)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Improvement from baseline in IDQOL total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	2 (40.0) / 0	4 (66.7) / 0	8 (22.2) / 0	21 (70.0) / 2 (6.7)
Non-responder / Imputed non-responder	3 (60.0) / 0	2 (33.3) / 0	28 (77.8) / 1 (2.8)	9 (30.0) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.50 (0.00 to 61.31)	-	8.25 (2.44 to 27.82)
p-value for Odds Ratio	-	0.7262	-	0.0010
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.73 (0.08 to 6.44)	-	3.19 (1.32 to 7.75)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.31 (0.13 to 0.76)
p-value for Risk Ratio	-	0.7282	-	0.0112
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.5077
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		26.67 (-30.49 to 83.82)		47.78 (26.49 to 69.07)
p-value for Risk Difference ^b		0.7389		0.0005

Geschlecht

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	Gender			
	Male (N=47)		Female (N=30)	
	Placebo + TCS (N=31)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=16)	Placebo + TCS (N=10)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)
Improvement from baseline in IDQOL total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	8 (25.8) / 0	9 (56.3) / 1 (6.3)	2 (20.0) / 0	16 (80.0) / 1 (5.0)
Non-responder / Imputed non-responder	23 (74.2) / 0	7 (43.8) / 0	8 (80.0) / 1 (10.0)	4 (20.0) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.99 (0.96 to 16.60)	-	13.91 (1.44 to 134.38)

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	Gender			
	Placebo + TCS (N=31)	Male (N=47)	Placebo + TCS (N=10)	Female (N=30)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=16)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)
p-value for Odds Ratio	-	0.0569	-	0.0249
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.52 (0.81 to 7.84)	-	2.71 (0.39 to 18.95)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.40 (0.13 to 1.23)	-	0.37 (0.05 to 2.58)
p-value for Risk Ratio	-	0.1074	-	0.2993
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.5071
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		30.44 (1.67 to 59.22)		60.00 (29.64 to 90.36)
p-value for Risk Difference ^b		0.0588		0.0158

Region

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	Region			
	Placebo + TCS (N=30)	North America (N=55)	Placebo + TCS (N=11)	Europe (N=22)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=25)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=11)
Improvement from baseline in IDQOL total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	8 (26.7) / 0	15 (60.0) / 2 (8.0)	2 (18.2) / 0	10 (90.9) / 0
Non-responder / Imputed non-responder	22 (73.3) / 1 (3.3)	10 (40.0) / 0	9 (81.8) / 0	1 (9.1) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.99 (1.23 to 12.97)	-	61.35 (2.80 to 1343.01)
p-value for Odds Ratio	-	0.0222	-	0.0118
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.22 (1.05 to 4.71)	-	3.38 (0.27 to 42.32)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.45 (0.21 to 0.95)	-	0.30 (0.02 to 3.70)
p-value for Risk Ratio	-	0.0372	-	0.3242

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

	Region			
	North America (N=55)		Europe (N=22)	
Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	Placebo + TCS (N=30)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=25)	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=11)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7202
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		33.33 (8.45 to 58.22)		72.73 (44.30 to 100.00)
p-value for Risk Difference ^b		0.0199		0.0014

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=21)		IGA=4 (N=56)	
Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=10)	Placebo + TCS (N=30)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)
Improvement from baseline in IDQOL total score ≥ 6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	2 (18.2) / 0	8 (80.0) / 0	8 (26.7) / 0	17 (65.4) / 2 (7.7)
Non-responder / Imputed non-responder	9 (81.8) / 0	2 (20.0) / 0	22 (73.3) / 1 (3.3)	9 (34.6) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	23.79 (1.46 to 388.47)	-	5.12 (1.58 to 16.63)
p-value for Odds Ratio	-	0.0285	-	0.0075
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	4.51 (0.52 to 38.71)	-	2.55 (1.11 to 5.85)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.22 (0.03 to 1.91)	-	0.39 (0.17 to 0.90)
p-value for Risk Ratio	-	0.1579	-	0.0285
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6128
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		61.82 (28.14 to 95.50)		38.72 (14.54 to 62.90)
p-value for Risk Difference ^b		0.0100		0.0057

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=10)	<7 (N=21) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=11)	Placebo + TCS (N=31)	>=7 (N=56) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=25)
Improvement from baseline in IDQOL total score >=6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1 (10.0) / 0	6 (54.5) / 0	9 (29.0) / 0	19 (76.0) / 2 (8.0)
Non-responder / Imputed non-responder	9 (90.0) / 1 (10.0)	5 (45.5) / 0	22 (71.0) / 0	6 (24.0) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.342E10 (0.00 to NE)	-	10.69 (2.56 to 44.72)
p-value for Odds Ratio	-	0.9463	-	0.0017
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.07 (0.02 to 1330.10)	-	2.53 (1.02 to 6.28)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.20 (0.00 to 51.77)	-	0.39 (0.16 to 0.98)
p-value for Risk Ratio	-	0.5420	-	0.0447
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4169
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		44.55 (9.74 to 79.35)		46.97 (23.82 to 70.11)
p-value for Risk Difference ^b		0.0170		0.0007

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=8)	<21 (N=16) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=8)	Placebo + TCS (N=33)	>=21 (N=61) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)
Improvement from baseline in IDQOL total score >=6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	1 (12.5) / 0	6 (75.0) / 0	9 (27.3) / 0	19 (67.9) / 2 (7.1)
Non-responder / Imputed non-responder	7 (87.5) / 0	2 (25.0) / 0	24 (72.7) / 1 (3.0)	9 (32.1) / 0

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=8)	<21 (N=16)	Placebo + TCS (N=33)	>=21 (N=61)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=8)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	17.49 (0.51 to 598.64)	-	5.91 (1.82 to 19.22)
p-value for Odds Ratio	-	0.1013	-	0.0039
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.39 (0.17 to 33.43)	-	2.44 (1.10 to 5.44)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.42 (0.03 to 5.86)	-	0.41 (0.18 to 0.91)
p-value for Risk Ratio	-	0.4791	-	0.0296
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6157
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		62.50 (24.74 to 100.00)		40.58 (17.56 to 63.61)
p-value for Risk Difference ^b		0.0992		0.0032

Gewicht

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 Responder status at week 16	Weight			
	Placebo + TCS (N=22)	5-<15 kg (N=44)	Placebo + TCS (N=19)	15-<30 kg (N=33)
		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=22)		Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=14)
Improvement from baseline in IDQOL total score >=6 [n (%)]				
Responder / Imputed responder	6 (27.3) / 0	15 (68.2) / 0	4 (21.1) / 0	10 (71.4) / 2 (14.3)
Non-responder / Imputed non-responder	16 (72.7) / 0	7 (31.8) / 0	15 (78.9) / 1 (5.3)	4 (28.6) / 0
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	5.79 (1.50 to 22.28)	-	9.85 (1.61 to 60.44)
p-value for Odds Ratio	-	0.0120	-	0.0153
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	2.39 (0.87 to 6.56)	-	3.19 (1.00 to 10.16)

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

	Weight			
	Placebo + TCS (N=22)	5-<15 kg (N=44) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=22)	Placebo + TCS (N=19)	15-<30 kg (N=33) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=14)
Full Analysis Set - Patients aged less than 4				
Responder status at week 16				
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.42 (0.15 to 1.14)	-	0.31 (0.10 to 1.00)
p-value for Risk Ratio	-	0.0875	-	0.0492
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7352
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS ^a		40.91 (13.98 to 67.84)		50.38 (20.44 to 80.31)
p-value for Risk Difference ^b		0.0100		0.0091

Subgruppenanalyse: Veränderung des IDQOL**Alter**

	Age			
	Placebo + TCS (N=5)	6 months - <2 years (N=11) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=36)	2 years - <6 years (N=66) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Full Analysis Set - Patients aged less than 4				
IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)				
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	5/0	6/0	36/0	29/0
Mean (SD)	20.20 (4.764)	17.00 (3.899)	16.67 (5.367)	17.45 (5.723)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	4/1	6/0	30/6	26/3
Mean (SD)	14.28 (6.048)	9.50 (10.330)	13.04 (5.156)	5.91 (4.179)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	4/1	6/0	30/6	26/3
Mean (SD)	-5.92 (5.111)	-7.50 (8.456)	-3.63 (5.797)	-11.54 (7.466)

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Age			
	6 months - <2 years (N=11)		2 years - <6 years (N=66)	
	Placebo + TCS (N=5)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=36)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
LS Mean (SE) ^a	-7.52 (4.126)	-2.86 (7.014)	-4.11 (0.998)	-10.76 (1.076)
LS Mean difference (SE) ^a	-	4.66 (9.074)	-	-6.65 (1.378)
95% CI	-	(-13.144 to 22.456)	-	(-9.352 to -3.946)
Hedges'g (95% CI)	-	0.58 (-1.626 to 2.779)	-	-1.34 (-1.887 to -0.796)
p-value		0.6079		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.5656

Geschlecht

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=47)		Female (N=30)	
	Placebo + TCS (N=31)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=16)	Placebo + TCS (N=10)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	31/0	15/0	10/0	20/0
Mean (SD)	17.10 (5.700)	15.40 (5.877)	17.10 (4.458)	18.85 (4.637)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	25/6	14/1	9/1	18/2
Mean (SD)	12.78 (4.970)	6.42 (6.506)	14.46 (5.972)	6.60 (5.098)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	25/6	14/1	9/1	18/2
Mean (SD)	-4.32 (5.770)	-8.98 (9.074)	-2.64 (5.611)	-12.25 (6.306)
LS Mean (SE) ^a	-4.19 (1.245)	-9.92 (1.824)	-2.75 (2.292)	-11.56 (1.615)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-5.73 (1.973)	-	-8.82 (2.596)
95% CI	-	(-9.595 to -1.859)	-	(-13.905 to -3.727)

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Gender			
	Male (N=47)		Female (N=30)	
	Placebo + TCS (N=31)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=16)	Placebo + TCS (N=10)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)
Hedges'g (95% CI)	-	-0.98 (-1.650 to -0.320)	-	-1.54 (-2.430 to -0.651)
p-value		0.0037		0.0007
Treatment-by-subgroup p-value				0.3222

Region

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Region			
	North America (N=55)		Europe (N=22)	
	Placebo + TCS (N=30)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=25)	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=11)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	30/0	24/0	11/0	11/0
Mean (SD)	17.30 (5.850)	17.67 (5.895)	16.55 (3.959)	16.73 (4.338)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	23/7	22/2	11/0	10/1
Mean (SD)	12.99 (4.679)	6.68 (6.357)	13.73 (6.665)	6.18 (3.943)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	23/7	22/2	11/0	10/1
Mean (SD)	-4.31 (5.246)	-10.99 (8.957)	-2.82 (6.983)	-10.55 (3.907)
LS Mean (SE) ^a	-4.26 (1.273)	-10.50 (1.365)	-3.04 (1.811)	-10.50 (1.991)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-6.24 (1.642)	-	-7.47 (2.575)
95% CI	-	(-9.456 to -3.020)	-	(-12.514 to -2.419)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.10 (-1.669 to -0.533)	-	-1.31 (-2.187 to -0.423)
p-value		0.0001		0.0037
Treatment-by-subgroup p-value				0.6980

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

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=11)	IGA=3 (N=21) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=10)	Placebo + TCS (N=30)	IGA=4 (N=56) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=26)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	11/0	10/0	30/0	25/0
Mean (SD)	16.27 (5.331)	14.90 (5.705)	17.40 (5.443)	18.36 (5.065)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	8/3	10/0	26/4	22/3
Mean (SD)	13.24 (5.915)	3.70 (3.164)	13.17 (5.030)	7.65 (6.072)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	8/3	10/0	26/4	22/3
Mean (SD)	-3.03 (7.743)	-11.20 (6.286)	-4.23 (4.886)	-10.71 (8.272)
LS Mean (SE) ^a	-2.05 (1.843)	-11.08 (1.879)	-4.38 (1.197)	-10.19 (1.370)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-9.02 (2.469)	-	-5.81 (1.658)
95% CI	-	(-13.864 to -4.183)	-	(-9.056 to -2.557)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.71 (-2.624 to -0.792)	-	-1.01 (-1.571 to -0.443)
p-value		0.0003		0.0005
Treatment-by-subgroup p-value				0.3214

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=10)	<7 (N=21) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=11)	Placebo + TCS (N=31)	>=7 (N=56) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=25)
Baseline				

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=10)	<7 (N=21) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=11)	Placebo + TCS (N=31)	>=7 (N=56) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=25)
Number Observed/Number Imputed	10/0	11/0	31/0	24/0
Mean (SD)	15.10 (5.486)	15.91 (4.679)	17.74 (5.260)	18.04 (5.676)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	7/3	10/1	27/4	22/2
Mean (SD)	11.72 (3.178)	6.91 (4.656)	13.66 (5.669)	6.35 (6.142)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	7/3	10/1	27/4	22/2
Mean (SD)	-3.38 (4.665)	-9.00 (6.481)	-4.08 (6.066)	-11.69 (8.142)
LS Mean (SE) ^a	-3.10 (2.301)	-9.19 (1.809)	-4.21 (1.220)	-11.29 (1.386)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-6.09 (2.288)	-	-7.08 (1.738)
95% CI	-	(-10.583 to -1.603)	-	(-10.489 to -3.677)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.44 (-2.500 to -0.379)	-	-1.15 (-1.710 to -0.600)
p-value		0.0079		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.5829

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=8)	<21 (N=16) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=8)	Placebo + TCS (N=33)	>=21 (N=61) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	8/0	8/0	33/0	27/0
Mean (SD)	12.88 (3.834)	15.38 (5.605)	18.12 (5.225)	17.96 (5.310)

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

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	EASI total score at baseline			
	Placebo + TCS (N=8)	<21 (N=16) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=8)	Placebo + TCS (N=33)	>=21 (N=61) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=28)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	6/2	8/0	28/5	24/3
Mean (SD)	11.65 (4.066)	4.75 (3.615)	13.56 (5.432)	7.05 (6.085)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	6/2	8/0	28/5	24/3
Mean (SD)	-1.23 (5.018)	-10.63 (8.017)	-4.56 (5.744)	-10.91 (7.719)
LS Mean (SE) ^a	-2.33 (1.691)	-7.93 (1.620)	-4.99 (1.342)	-11.48 (1.438)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-5.60 (2.284)	-	-6.49 (1.639)
95% CI	-	(-10.082 to -1.124)	-	(-9.707 to -3.281)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.49 (-2.686 to -0.300)	-	-1.09 (-1.631 to -0.551)
p-value		0.0142		<.0001
Treatment-by-subgroup p-value				0.9317

Gewicht

Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Weight			
	Placebo + TCS (N=22)	5-<15 kg (N=44) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=22)	Placebo + TCS (N=19)	15-<30 kg (N=33) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=14)
Baseline				
Number Observed/Number Imputed	22/0	22/0	19/0	13/0
Mean (SD)	18.05 (5.168)	17.05 (5.819)	16.00 (5.528)	17.92 (4.804)
Week 16				
Number Observed/Number Imputed	20/2	22/0	14/5	10/3
Mean (SD)	13.07 (4.829)	7.00 (6.547)	13.32 (5.740)	5.72 (3.800)

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

	Weight			
		5-<15 kg (N=44)		15-<30 kg (N=33)
Full Analysis Set - Patients aged less than 4 IDQOL total score (ANCOVA with MI method regardless rescue treatment use)	Placebo + TCS (N=22)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=22)	Placebo + TCS (N=19)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=14)
Change from baseline				
Number Observed/Number Imputed	20/2	22/0	14/5	10/3
Mean (SD)	-4.97 (5.215)	-10.05 (8.074)	-2.68 (6.141)	-12.21 (7.026)
LS Mean (SE) ^a	-3.83 (1.515)	-9.66 (1.498)	-3.79 (1.642)	-11.19 (1.856)
LS Mean difference (SE) ^a	-	-5.83 (1.756)	-	-7.40 (2.237)
95% CI	-	(-9.275 to -2.392)	-	(-11.786 to -3.007)
Hedges'g (95% CI)	-	-1.02 (-1.622 to -0.418)	-	-1.36 (-2.160 to -0.551)
p-value		0.0009		0.0010
Treatment-by-subgroup p-value				0.5757

Subgruppenanalyse: Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse**Alter**

	Age			
		6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)
Safety Analysis Set	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
TEAE				
Patients with any event, n (%)	3 (75.0)	4 (66.7)	55 (74.3)	49 (63.6)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.67 (0.02 to 18.60)	-	0.60 (0.30 to 1.22)
p-value for Odds Ratio	-	0.7859	-	0.1599
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.89 (0.35 to 2.28)	-	0.86 (0.69 to 1.06)
p-value for Risk Ratio	-	0.7803	-	0.1600

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

Safety Analysis Set	Age			
	6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
TEAE				
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.9295
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-8.33 (-75.13 to 58.47)	-	-10.69 (-25.45 to 4.08)
p-value for Risk Difference	-	0.7809	-	0.1547

Geschlecht

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
TEAE				
Patients with any event, n (%)	43 (79.6)	27 (61.4)	15 (62.5)	26 (66.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.41 (0.16 to 1.01)	-	1.20 (0.41 to 3.54)
p-value for Odds Ratio	-	0.0523	-	0.7375
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.77 (0.59 to 1.01)	-	1.07 (0.72 to 1.57)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.94 (0.64 to 1.38)
p-value for Risk Ratio	-	0.0620	-	0.7411
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1747
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-18.27 (-36.45 to -0.08)	-	4.17 (-20.70 to 29.03)
p-value for Risk Difference	-	0.0490	-	0.7387

Region

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

Safety Analysis Set	Region			
	North America (N=103)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=50)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
TEAE				
Patients with any event, n (%)	31 (62.0)	30 (56.6)	27 (96.4)	23 (76.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.80 (0.36 to 1.78)	-	0.12 (0.01 to 1.12)
p-value for Odds Ratio	-	0.5790	-	0.0620
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.91 (0.66 to 1.26)	-	0.80 (0.64 to 0.99)
p-value for Risk Ratio	-	0.5787	-	0.0366
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4803
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-5.40 (-24.57 to 13.78)	-	-19.76 (-36.75 to -2.77)
p-value for Risk Difference	-	0.5780	-	0.0234

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Safety Analysis Set	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=124)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=61)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
TEAE				
Patients with any event, n (%)	13 (76.5)	11 (55.0)	45 (73.8)	42 (66.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.38 (0.09 to 1.65)	-	0.71 (0.33 to 1.55)
p-value for Odds Ratio	-	0.1874	-	0.3900
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.72 (0.44 to 1.18)	-	0.90 (0.72 to 1.14)
p-value for Risk Ratio	-	0.1836	-	0.3898
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3986

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

Safety Analysis Set	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=61)	IGA=4 (N=124) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
TEAE				
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-21.47 (-52.23 to 9.29)	-	-7.10 (-23.31 to 9.10)
p-value for Risk Difference	-	0.1653	-	0.3871

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=21)	<7 (N=50) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
TEAE				
Patients with any event, n (%)	15 (71.4)	19 (65.5)	43 (75.4)	34 (63.0)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.76 (0.22 to 2.65)	-	0.55 (0.24 to 1.27)
p-value for Odds Ratio	-	0.6607	-	0.1591
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.92 (0.62 to 1.35)	-	0.83 (0.65 to 1.08)
p-value for Risk Ratio	-	0.6562	-	0.1635
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.6846
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-5.91 (-32.52 to 20.69)	-	-12.48 (-29.72 to 4.77)
p-value for Risk Difference	-	0.6571	-	0.1544

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

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

Safety Analysis Set	EASI total score at baseline			
		<21 (N=26)		>=21 (N=135)
TEAE	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Patients with any event, n (%)	7 (63.6)	10 (66.7)	51 (76.1)	43 (63.2)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.14 (0.21 to 6.37)	-	0.54 (0.25 to 1.15)
p-value for Odds Ratio	-	0.8739	-	0.1080
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.05 (0.57 to 1.91)	-	0.83 (0.66 to 1.04)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.95 (0.52 to 1.74)	-	
p-value for Risk Ratio	-	0.8748	-	0.1093
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4610
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.03 (-36.05 to 42.11)	-	-12.88 (-28.37 to 2.60)
p-value for Risk Difference	-	0.8742	-	0.1023

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild/moderat**Alter**

Safety Analysis Set	Age			
		6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)
Non severe TEAE	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Patients with any event, n (%)	3 (75.0)	4 (66.7)	54 (73.0)	49 (63.6)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.67 (0.02 to 18.60)	-	0.65 (0.32 to 1.30)
p-value for Odds Ratio	-	0.7859	-	0.2213

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

Safety Analysis Set	Age			
	6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Non severe TEAE				
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.89 (0.35 to 2.28)	-	0.87 (0.70 to 1.09)
p-value for Risk Ratio	-	0.7803	-	0.2213
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.9640
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-8.33 (-75.13 to 58.47)	-	-9.34 (-24.22 to 5.54)
p-value for Risk Difference	-	0.7809	-	0.2170

Geschlecht

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Non severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	43 (79.6)	27 (61.4)	14 (58.3)	26 (66.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.41 (0.16 to 1.01)	-	1.43 (0.49 to 4.17)
p-value for Odds Ratio	-	0.0523	-	0.5079
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.77 (0.59 to 1.01)	-	1.14 (0.76 to 1.73)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-		-	0.87 (0.58 to 1.32)
p-value for Risk Ratio	-	0.0620	-	0.5200
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1144
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-18.27 (-36.45 to -0.08)	-	8.33 (-16.82 to 33.49)
p-value for Risk Difference	-	0.0490	-	0.5102

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

Region

Safety Analysis Set	Region			
	North America (N=103)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=50)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Non severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	30 (60.0)	30 (56.6)	27 (96.4)	23 (76.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.87 (0.39 to 1.92)	-	0.12 (0.01 to 1.12)
p-value for Odds Ratio	-	0.7276	-	0.0620
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.94 (0.68 to 1.31)	-	0.80 (0.64 to 0.99)
p-value for Risk Ratio	-	0.7275	-	0.0366
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3893
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-3.40 (-22.66 to 15.87)	-	-19.76 (-36.75 to -2.77)
p-value for Risk Difference	-	0.7273	-	0.0234

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Safety Analysis Set	IGA at baseline			
	IGA=3 (N=37)		IGA=4 (N=124)	
	Placebo + TCS (N=17)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=61)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Non severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	13 (76.5)	11 (55.0)	44 (72.1)	42 (66.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.38 (0.09 to 1.65)	-	0.77 (0.36 to 1.68)
p-value for Odds Ratio	-	0.1874	-	0.5110
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.72 (0.44 to 1.18)	-	0.92 (0.73 to 1.17)
p-value for Risk Ratio	-	0.1836	-	0.5108
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3556

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

Safety Analysis Set	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=61)	IGA=4 (N=124) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Non severe TEAE				
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-21.47 (-52.23 to 9.29)	-	-5.46 (-21.82 to 10.89)
p-value for Risk Difference	-	0.1653	-	0.5095

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=21)	<7 (N=50) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Non severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	15 (71.4)	19 (65.5)	42 (73.7)	34 (63.0)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.76 (0.22 to 2.65)	-	0.61 (0.27 to 1.37)
p-value for Odds Ratio	-	0.6607	-	0.2287
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.92 (0.62 to 1.35)	-	0.85 (0.66 to 1.11)
p-value for Risk Ratio	-	0.6562	-	0.2326
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7616
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-5.91 (-32.52 to 20.69)	-	-10.72 (-28.14 to 6.69)
p-value for Risk Difference	-	0.6571	-	0.2250

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

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

Safety Analysis Set	EASI total score at baseline			
	<21 (N=26)		>=21 (N=135)	
	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Non severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	7 (63.6)	10 (66.7)	50 (74.6)	43 (63.2)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.14 (0.21 to 6.37)	-	0.58 (0.28 to 1.23)
p-value for Odds Ratio	-	0.8739	-	0.1570
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.05 (0.57 to 1.91)	-	0.85 (0.67 to 1.07)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.95 (0.52 to 1.74)	-	
p-value for Risk Ratio	-	0.8748	-	0.1582
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.5009
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	3.03 (-36.05 to 42.11)	-	-11.39 (-27.02 to 4.24)
p-value for Risk Difference	-	0.8742	-	0.1518

Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer**Alter**

Safety Analysis Set	Age			
	6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	0	0	10 (13.5)	2 (2.6)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (0.00 to NE)	-	0.17 (0.04 to 0.82)
p-value for Odds Ratio	-	1.0000	-	0.0273
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	NE (NE to NE)	-	0.23 (0.07 to 0.74)

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

Safety Analysis Set	Age			
	6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
Severe TEAE				
p-value for Peto Odds Ratio		NE		0.0135
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (0.00 to NE)	-	0.19 (0.04 to 0.86)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.00 (NE to NE)	-	
p-value for Risk Ratio	-	1.0000	-	0.0310
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.9983
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.00 (NE to NE)	-	-10.92 (-19.55 to -2.28)
p-value for Risk Difference	-	NE	-	0.0135

Geschlecht

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	6 (11.1)	1 (2.3)	4 (16.7)	1 (2.6)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.19 (0.02 to 1.65)	-	0.13 (0.01 to 1.32)
p-value for Odds Ratio	-	0.1297	-	0.0832
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.20 (0.02 to 1.68)	-	0.15 (0.02 to 1.35)
p-value for Risk Ratio	-	0.1380	-	0.0903
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.8515
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-8.84 (-18.43 to 0.75)	-	-14.10 (-30.13 to 1.93)

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

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
Severe TEAE				
p-value for Risk Difference	-	0.0704	-	0.0836

Region

Safety Analysis Set	Region			
	North America (N=103)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=50)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
Severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	4 (8.0)	1 (1.9)	6 (21.4)	1 (3.3)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.22 (0.02 to 2.11)	-	0.13 (0.01 to 1.18)
p-value for Odds Ratio	-	0.1872	-	0.0693
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.24 (0.03 to 2.09)	-	0.16 (0.02 to 1.27)
p-value for Risk Ratio	-	0.1923	-	0.0812
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7845
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-6.11 (-14.58 to 2.35)	-	-18.10 (-34.96 to -1.23)
p-value for Risk Difference	-	0.1551	-	0.0359

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

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

Safety Analysis Set	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=61)	IGA=4 (N=124) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
Severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	3 (17.6)	0	7 (11.5)	2 (3.2)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.00 (0.00 to 1.86E281)	-	0.25 (0.05 to 1.29)
p-value for Odds Ratio	-	0.9683	-	0.0975
Peto Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.10 (0.01 to 1.03)	-	0.29 (0.08 to 1.14)
p-value for Peto Odds Ratio	-	0.0532	-	0.0761
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.00 (0.00 to NE)	-	0.28 (0.06 to 1.30)
p-value for Risk Ratio	-	0.9765	-	0.1026
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-	-	-	0.9786
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-17.65 (NE to NE)	-	-8.30 (-17.49 to 0.89)
p-value for Risk Difference	-	<0.0001	-	0.0761

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=21)	<7 (N=50) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Severe TEAE				
Patients with any event, n (%)	3 (14.3)	1 (3.4)	7 (12.3)	1 (1.9)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.21 (0.02 to 2.36)	-	0.13 (0.02 to 1.16)
p-value for Odds Ratio	-	0.2030	-	0.0680
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.24 (0.03 to 2.29)	-	0.15 (0.02 to 1.21)

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

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	<7 (N=50)		≥7 (N=111)	
Severe TEAE	Placebo + TCS (N=21)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
p-value for Risk Ratio	-	0.2100	-	0.0749
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-	-	-	0.7597
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-10.84 (-27.63 to 5.96)	-	-10.43 (-19.78 to -1.08)
p-value for Risk Difference	-	0.2007	-	0.0292

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Safety Analysis Set	EASI total score at baseline			
	<21 (N=26)		≥21 (N=135)	
Severe TEAE	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Patients with any event, n (%)	1 (9.1)	1 (6.7)	9 (13.4)	1 (1.5)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.71 (0.03 to 14.95)	-	0.10 (0.01 to 0.80)
p-value for Odds Ratio	-	0.8213	-	0.0303
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.73 (0.04 to 12.08)	-	0.11 (0.01 to 0.86)
p-value for Risk Ratio	-	0.8212	-	0.0353
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio	-	-	-	0.2677
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-2.42 (-24.71 to 19.86)	-	-11.96 (-20.69 to -3.23)
p-value for Risk Difference	-	0.8243	-	0.0076

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

Subgruppenanalyse: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**Alter**

Safety Analysis Set	Age			
	6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders				
Patients with any event, n (%)	1 (25.0)	2 (33.3)	27 (36.5)	15 (19.5)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.50 (0.05 to 41.84)	-	0.42 (0.20 to 0.88)
p-value for Odds Ratio	-	0.7859	-	0.0227
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.33 (0.12 to 14.70)	-	0.53 (0.31 to 0.92)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.75 (0.07 to 8.27)	-	
p-value for Risk Ratio	-	0.7892	-	0.0254
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3969
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	8.33 (-58.47 to 75.13)	-	-17.01 (-31.21 to -2.80)
p-value for Risk Difference	-	0.7809	-	0.0193

Geschlecht

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders				
Patients with any event, n (%)	20 (37.0)	6 (13.6)	8 (33.3)	11 (28.2)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.27 (0.10 to 0.76)	-	0.79 (0.26 to 2.41)
p-value for Odds Ratio	-	0.0134	-	0.6685

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

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders				
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.37 (0.16 to 0.85)	-	0.85 (0.39 to 1.83)
p-value for Risk Ratio	-	0.0190	-	0.6663
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1458
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-23.40 (-40.00 to -6.80)	-	-5.13 (-29.17 to 18.91)
p-value for Risk Difference	-	0.0062	-	0.6712

Region

Safety Analysis Set	Region			
	North America (N=103)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=50)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders				
Patients with any event, n (%)	13 (26.0)	11 (20.8)	15 (53.6)	6 (20.0)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.75 (0.29 to 1.88)	-	0.22 (0.07 to 0.71)
p-value for Odds Ratio	-	0.5312	-	0.0126
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.80 (0.39 to 1.63)	-	0.37 (0.17 to 0.84)
p-value for Risk Ratio	-	0.5318	-	0.0183
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.1625
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-5.25 (-21.78 to 11.29)	-	-33.57 (-57.46 to -9.69)
p-value for Risk Difference	-	0.5307	-	0.0067

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

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

Safety Analysis Set	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=61)	IGA=4 (N=124) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders				
Patients with any event, n (%)	9 (52.9)	2 (10.0)	19 (31.1)	15 (23.8)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.10 (0.02 to 0.60)	-	0.69 (0.31 to 1.54)
p-value for Odds Ratio	-	0.0135	-	0.3627
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.19 (0.04 to 0.80)	-	0.76 (0.43 to 1.37)
p-value for Risk Ratio	-	0.0245	-	0.3643
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.0705
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-42.94 (-71.04 to -14.84)	-	-7.34 (-23.17 to 8.49)
p-value for Risk Difference	-	0.0038	-	0.3606

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=21)	<7 (N=50) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders				
Patients with any event, n (%)	7 (33.3)	4 (13.8)	21 (36.8)	13 (24.1)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.32 (0.08 to 1.33)	-	0.54 (0.24 to 1.25)
p-value for Odds Ratio	-	0.1152	-	0.1499
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.41 (0.13 to 1.27)	-	0.65 (0.36 to 1.18)
p-value for Risk Ratio	-	0.1200	-	0.1554

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

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
		<7 (N=50)		>=7 (N=111)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Placebo + TCS (N=21)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.4707
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-19.54 (-43.90 to 4.82)	-	-12.77 (-29.89 to 4.36)
p-value for Risk Difference	-	0.1134	-	0.1424

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Safety Analysis Set	EASI total score at baseline			
		<21 (N=26)		>=21 (N=135)
TEAE in SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Patients with any event, n (%)	4 (36.4)	1 (6.7)	24 (35.8)	16 (23.5)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.13 (0.01 to 1.52)	-	0.55 (0.26 to 1.18)
p-value for Odds Ratio	-	0.0986	-	0.1223
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.18 (0.02 to 1.59)	-	0.66 (0.38 to 1.13)
p-value for Risk Ratio	-	0.1176	-	0.1261
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.2392
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-29.70 (-62.45 to 3.06)	-	-12.29 (-27.71 to 3.13)
p-value for Risk Difference	-	0.0735	-	0.1172

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

Subgruppenanalyse: PT: Dermatitis atopisch**Alter**

Safety Analysis Set	Age			
	6 months - <2 years (N=10)		2 years - <6 years (N=151)	
	Placebo + TCS (N=4)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=6)	Placebo + TCS (N=74)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=77)
TEAE in PT: Dermatitis atopisch				
Patients with any event, n (%)	1 (25.0)	2 (33.3)	24 (32.4)	9 (11.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.50 (0.05 to 41.84)	-	0.28 (0.12 to 0.65)
p-value for Odds Ratio	-	0.7859	-	0.0034
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	1.33 (0.12 to 14.70)	-	0.36 (0.18 to 0.73)
Reversed Risk ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.75 (0.07 to 8.27)	-	
p-value for Risk Ratio	-	0.7892	-	0.0047
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.2360
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	8.33 (-58.47 to 75.13)	-	-20.74 (-33.70 to -7.78)
p-value for Risk Difference	-	0.7809	-	0.0019

Geschlecht

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
TEAE in PT: Dermatitis atopisch				
Patients with any event, n (%)	17 (31.5)	5 (11.4)	8 (33.3)	6 (15.4)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.28 (0.09 to 0.84)	-	0.36 (0.11 to 1.26)
p-value for Odds Ratio	-	0.0244	-	0.1079

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

Safety Analysis Set	Gender			
	Male (N=98)		Female (N=63)	
	Placebo + TCS (N=54)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=44)	Placebo + TCS (N=24)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=39)
TEAE in PT: Dermatitis atopica				
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.36 (0.14 to 0.91)	-	0.46 (0.18 to 1.19)
p-value for Risk Ratio	-	0.0314	-	0.1078
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.7121
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-20.12 (-35.85 to -4.38)	-	-17.95 (-40.39 to 4.49)
p-value for Risk Difference	-	0.0128	-	0.1149

Region

Safety Analysis Set	Region			
	North America (N=103)		Europe (N=58)	
	Placebo + TCS (N=50)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=53)	Placebo + TCS (N=28)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=30)
TEAE in PT: Dermatitis atopica				
Patients with any event, n (%)	10 (20.0)	6 (11.3)	15 (53.6)	5 (16.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.51 (0.17 to 1.55)	-	0.17 (0.05 to 0.60)
p-value for Odds Ratio	-	0.2324	-	0.0065
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.57 (0.22 to 1.46)	-	0.31 (0.13 to 0.76)
p-value for Risk Ratio	-	0.2359	-	0.0111
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3602
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-8.68 (-22.84 to 5.48)	-	-36.90 (-60.19 to -13.62)
p-value for Risk Difference	-	0.2268	-	0.0024

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

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (IGA)

Safety Analysis Set	IGA at baseline			
	Placebo + TCS (N=17)	IGA=3 (N=37) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=20)	Placebo + TCS (N=61)	IGA=4 (N=124) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=63)
TEAE in PT: Dermatitis atopica				
Patients with any event, n (%)	9 (52.9)	1 (5.0)	16 (26.2)	10 (15.9)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.05 (0.00 to 0.47)	-	0.53 (0.22 to 1.30)
p-value for Odds Ratio	-	0.0107	-	0.1628
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.09 (0.01 to 0.72)	-	0.61 (0.30 to 1.24)
p-value for Risk Ratio	-	0.0241	-	0.1665
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.0829
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-47.94 (-74.43 to -21.45)	-	-10.36 (-24.76 to 4.04)
p-value for Risk Difference	-	0.0008	-	0.1571

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (Juckreiz)

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
	Placebo + TCS (N=21)	<7 (N=50) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	>=7 (N=111) Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
TEAE in PT: Dermatitis atopica				
Patients with any event, n (%)	5 (23.8)	4 (13.8)	20 (35.1)	7 (13.0)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.51 (0.11 to 2.28)	-	0.28 (0.10 to 0.73)
p-value for Odds Ratio	-	0.3723	-	0.0099
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.58 (0.17 to 1.96)	-	0.37 (0.17 to 0.81)
p-value for Risk Ratio	-	0.3726	-	0.0134

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

Safety Analysis Set	NRS weekly average of daily worst scratch/itch score at baseline			
		<7 (N=50)		>=7 (N=111)
TEAE in PT: Dermatitis atopica	Placebo + TCS (N=21)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=29)	Placebo + TCS (N=57)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=54)
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.5355
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-10.02 (-32.71 to 12.68)	-	-22.12 (-37.59 to -6.66)
p-value for Risk Difference	-	0.3793	-	0.0054

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (EASI)

Safety Analysis Set	EASI total score at baseline			
		<21 (N=26)		>=21 (N=135)
TEAE in PT: Dermatitis atopica	Placebo + TCS (N=11)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=15)	Placebo + TCS (N=67)	Dupilumab 200/300mg Q4W + TCS (N=68)
Patients with any event, n (%)	4 (36.4)	1 (6.7)	21 (31.3)	10 (14.7)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.13 (0.01 to 1.52)	-	0.38 (0.16 to 0.89)
p-value for Odds Ratio	-	0.0986	-	0.0258
Risk Ratio (95% CI) vs Placebo + TCS	-	0.18 (0.02 to 1.59)	-	0.47 (0.24 to 0.93)
p-value for Risk Ratio	-	0.1176	-	0.0293
Treatment-by-subgroup p-value for Risk Ratio				0.3943
Risk Difference (95% CI) vs Placebo + TCS	-	-29.70 (-62.45 to 3.06)	-	-16.64 (-30.70 to -2.57)
p-value for Risk Difference	-	0.0735	-	0.0208

Binary endpoint measurements:

LOCF (Last Observation Carried Forward) method was used to impute missing data for any reason.

OR and RR are derived from a logistic regression model with treatment [Dupilumab vs Placebo], region [North America vs Europe], baseline disease severity [3 vs 4], and baseline weight group [5-<15 kg vs 15-30 kg] as fixed factors.

^aConfidence interval calculated using normal approximation.

^bderived from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by region [North America vs Europe], baseline disease severity [IGA=3 vs 4], and baseline weight group [5-<15 kg vs 15-30 kg].

Treatment-by-subgroup p-value for RR is estimated by using the same logistic regression model as the one used to estimate RR, with subgroup and treatment-by-subgroup interaction as additional covariates.

The stratum (region=EU, baseline weight<15 kg, IGA=3) is combined with the stratum (region=EU, baseline weight >= 15 kg, IGA=3) as the former has only 2 patients.

Continuous endpoint measurements:

Missing values will be imputed by multiple imputation (MI). In MI, the seed numbers are 12345 and 54321 with imputation size 40.

^aAnalysis of covariance (ANCOVA) model with baseline measurement as covariate and treatment, randomization strata (region [North America vs Europe], baseline disease severity [IGA=3 vs 4], and baseline weight group [5-<15 kg vs 15-<30 kg]) as fixed factors.

Treatment-by-subgroup p-value is estimated by using the same ANCOVA model as the one used to estimate LS Mean and LS Mean difference, with subgroup and treatment-by-subgroup interaction as additional covariates.

The stratum (region=EU, baseline weight<15 kg, IGA=3) is combined with the stratum (region=EU, baseline weight >= 15 kg, IGA=3) as the former has only 2 patients.

Safety endpoint measurements:

MedDRA (Version 23.1) coding dictionary applied.

OR, RR and RD are derived from a logistic regression model with treatment [Dupilumab vs Placebo] as fixed factors.

Treatment-by-subgroup p-value for RR is estimated by using the same logistic regression model as the one used to estimate OR, RR and RD, with subgroup and treatment-by-subgroup interaction as additional covariates.

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

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]	Heterogene ity 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)	0.4223
	Placebo QW + TCS(N=189)	89 (47.1)										

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]	Heterogene ity 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)	0.4223
	Placebo QW + TCS(N=117)	48 (41.0)										

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

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)	0.4223
	Placebo QW + TCS(N=9)	6 (66.7)										

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)	0.0730
	Placebo QW + TCS(N=193)	74 (38.3)										

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)	

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

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)	0.1719
	Placebo QW + TCS(N=108)	45 (41.7)										

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)	0.1719
	Placebo QW + TCS(N=81)	31 (38.3)										

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

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)	0.1719
	Placebo QW + TCS(N=83)	48 (57.8)										

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)	0.1719
	Placebo QW + TCS(N=43)	19 (44.2)										

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)	

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

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]	Heterogene ity 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]	Heterogene ity 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

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

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]	Heterogene ity 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)	0.9474
	Placebo QW + TCS(N=193)	45 (23.3)										

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]	Heterogene ity 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)	0.9474
	Placebo QW + TCS(N=122)	38 (31.1)										

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]	Heterogene ity 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)	

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

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]	Heterogene ity 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]	Heterogene ity 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)	0.2080
	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]	Heterogene ity 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)	0.2080
	Placebo QW + TCS(N=83)	34 (41.0)										0.2080

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

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)	0.2080
	Placebo QW + TCS(N=43)	8 (18.6)										

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)	0.5695
	Placebo QW + TCS(N=168)	49 (29.2)										

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)	
	Placebo QW + TCS(N=168)											

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

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

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

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)	0.8204
	Placebo QW + TCS(N=189)	59/182 (32.4)										

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)	0.8204
	Placebo QW + TCS(N=117)	38/109 (34.9)										

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

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)	0.8204
	Placebo QW + TCS(N=9)	2/ 8 (25.0)										

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)	0.1964
	Placebo QW + TCS(N=193)	54/182 (29.7)										

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)	

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

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)	0.4722
	Placebo QW + TCS(N=108)	36/ 99 (36.4)										

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)	0.4722
	Placebo QW + TCS(N=81)	22/ 80 (27.5)										

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

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)	0.4722
	Placebo QW + TCS(N=83)	25/ 78 (32.1)										

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)	0.4722
	Placebo QW + TCS(N=43)	16/ 42 (38.1)										

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

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)	0.2970
	Placebo QW + TCS(N=102)	15/ 86 (17.4)										

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)	0.2970
	Placebo QW + TCS(N=213)	84/213 (39.4)										

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)	

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

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

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

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

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

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)	0.4693
	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					
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)	0.5476
	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					

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

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

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

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

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

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

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

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)	0.7971
	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					
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)	0.8307
	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					

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

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

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

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)	0.8382
	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					
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)	0.6243
	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					

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

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)	0.8382
	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					
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)	0.6243
	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					

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

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)	0.6534
	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					
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)	0.6517
	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					

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

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)	0.6534
	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					
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)	0.6517
	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					

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

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

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

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

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

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)	0.8786
	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					
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)	0.9265
	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					

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)	0.1314
	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					
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)	0.2860
	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					

Subgruppenanalyse: SCORAD 75

Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre)

Visit	Treatment	n (%)	Dupilumab vs. PBO									
			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)	

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

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)	0.4723
	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)	0.4723
	Placebo QW + TCS(N=9)	2 (22.2)										0.4723

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

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)	0.6808
	Placebo QW + TCS(N=193)	26 (13.5)										

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)	0.6808
	Placebo QW + TCS(N=122)	24 (19.7)										

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

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)	0.2523
	Placebo QW + TCS(N=108)	13 (12.0)										

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)	0.2523
	Placebo QW + TCS(N=81)	8 (9.9)										

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

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)	0.2523
	Placebo QW + TCS(N=83)	23 (27.7)										

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)	0.2523
	Placebo QW + TCS(N=43)	6 (14.0)										

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

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)	0.1928
	Placebo QW + TCS(N=168)	31 (18.5)										

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)	0.1928
	Placebo QW + TCS(N=147)	19 (12.9)										

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

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)	

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

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)										

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

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

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

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)	0.3831
	Placebo QW + TCS(N=81)	2 (2.5)										

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)	0.3831
	Placebo QW + TCS(N=83)	12 (14.5)										

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

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)	0.3831
	Placebo QW + TCS(N=43)	2 (4.7)										

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)	0.0638
	Placebo QW + TCS(N=168)	14 (8.3)										

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

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)	0.0638
	Placebo QW + TCS(N=147)	6 (4.1)										

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)	0.1100
	Placebo QW + TCS(N=102)	8 (7.8)										

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

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)	0.1100
	Placebo QW + TCS(N=213)	12 (5.6)										

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)	
	Placebo QW + TCS(N=189)											

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

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

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

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]	Heterogene ity 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

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

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)										

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

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)										

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

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)	1.0000
	Placebo QW + TCS(N=168)	86/164 (52.4)										

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)	1.0000
	Placebo QW + TCS(N=147)	80/145 (55.2)										

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

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)	0.2949
	Placebo QW + TCS(N=102)	40/ 97 (41.2)										

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)	0.2949
	Placebo QW + TCS(N=213)	126/212 (59.4)										

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

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)	0.8641
	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					
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)	0.9883
	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					

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)	0.9401
	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					
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)	1.0000
	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					

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

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)	0.9401
	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					
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)	1.0000
	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					

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

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

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

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

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

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)	0.8514
	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					
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)	0.6503
	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					

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)	0.6020
	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					
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)	1.0000
	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					

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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]	Heterogene ity 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]	Heterogene ity 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

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

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)	

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

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

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

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)	0.4795
	Placebo QW + TCS(N=83)	16 (19.3)										

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)	0.4795
	Placebo QW + TCS(N=43)	7 (16.3)										

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)	

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

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

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

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)										

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

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, 1)	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

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

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)	1.0000
	Placebo QW + TCS(N=122)	78/114 (68.4)										

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)	0.4011
	Placebo QW + TCS(N=108)	67/ 98 (68.4)										

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)	

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

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)	0.4011
	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)	0.4011
	Placebo QW + TCS(N=43)	23/ 39 (59.0)										0.4011

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

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)	0.4297
	Placebo QW + TCS(N=102)	46/ 82 (56.1)										

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)	0.4297
	Placebo QW + TCS(N=213)	134/200 (67.0)										

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)	

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

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)	

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

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)	

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

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

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

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)	

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

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

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

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)	

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

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

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

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)	

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

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					
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

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

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

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

	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 (%)	8/9 (88.9)	3/5 (60.0)
Age Group (Years): ≥65		
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	

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

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)

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

	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	

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

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)

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

	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	

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

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 (%)	142/168 (84.5)	50/56 (89.3)
Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=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 (%)	126/147 (85.7)	47/54 (87.0)
Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)		
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)

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

	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	

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

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS \geq 7])

	Placebo	Dupilumab 200 mg Q2W or 300 mg Q4W
Patients with any TEAE by Week 52, n/N1 (%)	184/213 (86.4)	71/80 (88.8)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (\geq 7)		
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 (\geq 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 (%)	136/189 (72.0)	43/55 (78.2)
Age Group (Years): \geq 18- $<$ 40		
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

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

	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 (%) Age Group (Years): >=40-<65	97/117 (82.9)	42/50 (84.0)
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

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

	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 (%)	7/9 (77.8)	3/5 (60.0)
Age Group (Years): ≥65		
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 (%)	92/122 (75.4)	36/47 (76.6)
Sex: Female		
Odds Ratio (95% CI)		1.07 (0.48, 2.37)
P-value for Odds Ratio		0.8722

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

	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

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

	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)

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

	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)

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

	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)

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

	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 (%) Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)	110/147 (74.8)	40/54 (74.1)
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

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

	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 (%)	74/102 (72.5)	23/30 (76.7)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Moderate (<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 (%)	166/213 (77.9)	65/80 (81.3)
Baseline Weekly Peak Pruritus NRS: Severe pruritus (>=7)		
Odds Ratio (95% CI)		1.23 (0.64, 2.35)
P-value for Odds Ratio		0.5368

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

	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

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

	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)

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

	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

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

	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)

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

	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

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

	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)

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

	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 (%)	10/168 (6.0)	1/56 (1.8)
Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)		
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

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

	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

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

	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 \geq 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 (\geq 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

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

	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)

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

	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 (%)	1/9 (11.1)	0
Age Group (Years): ≥65		
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)

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

	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)

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

	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)

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

	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)

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

	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)

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

	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 (%)	10/168 (6.0)	1/56 (1.8)
Baseline Disease Severity: Moderate (IGA=3)		
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 (%)	6/147 (4.1)	3/54 (5.6)
Baseline Disease Severity: Severe (IGA=4)		
Odds Ratio (95% CI)		1.38 (0.33, 5.78)
P-value for Odds Ratio		0.6560

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

	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

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

	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	

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

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

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

	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 (%)	0	0
Age Group (Years): >=65		
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	

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

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)

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

	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	

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

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 (%)	6/81 (7.4)	0
Region: Asia Pacific		
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 (%)	1/83 (1.2)	1/29 (3.4)
Region: Eastern Europe		
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

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

	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	

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

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)

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

	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	

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

Schweregrad der Erkrankung zu Baseline (schwer [Peak Pruritus NRS \geq 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)

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

	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

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

	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

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

	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

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

	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

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

	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

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

	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)

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

	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	

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

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)

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

	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

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

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

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

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)

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

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)

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

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)

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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)

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

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)

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

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)

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 atopica, 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 atopica, 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)

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

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	

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

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)

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

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)

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

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

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

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)

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

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 \geq 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 (\geq 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

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

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)

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

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	

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

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)

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

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)

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

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

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

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)

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

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 \geq 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 (\geq 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

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

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)

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

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 allergie, 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 allergie, 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	

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

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)

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

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)

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

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)

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

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 allergie, 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])

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

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 as covariate and the treatment, randomization strata (region and baseline IGA) as fixed factors.

[2] Same as [1], adding subgroup, treatment-by-subgroup as additional covariate.