

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

**Modul 4 G**

*Prurigo nodularis*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>25</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>28</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	29
4.2 Methodik .....	41
4.2.1 Fragestellung .....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	43
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	52
4.2.5.2.2 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik .....	53
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	55
4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte .....	61
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	75
4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	84
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	85
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	86

4.3.1.2.1.1	Beschreibung der Studien .....	116
4.3.1.2.1.2	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	120
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	120
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	121
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	122
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT .....	125
4.3.1.3.1.2	Morbidität: WI-NRS – RCT .....	127
4.3.1.3.1.3	Morbidität: <i>Skin-Pain-NRS</i> – RCT .....	139
4.3.1.3.1.4	Morbidität: <i>Sleep-Quality-NRS</i> – RCT .....	147
4.3.1.3.1.5	Morbidität: EQ-5D-VAS – RCT .....	155
4.3.1.3.1.6	Morbidität: PGIC – RCT .....	163
4.3.1.3.1.7	Morbidität: PGIS – RCT.....	176
4.3.1.3.1.8	Morbidität: PAS – RCT.....	186
4.3.1.3.1.9	Morbidität: IGA-PN-S – RCT .....	196
4.3.1.3.1.10	Morbidität: IGA-PN-A – RCT .....	204
4.3.1.3.1.11	Morbidität: HADS – RCT .....	212
4.3.1.3.1.12	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI – RCT .....	232
4.3.1.3.1.13	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	242
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	271
4.3.1.3.2.1	Subgruppe Alter.....	304
4.3.1.3.2.2	Subgruppe Geschlecht .....	309
4.3.1.3.2.3	Subgruppe Gewicht .....	311
4.3.1.3.2.4	Subgruppe BMI .....	313
4.3.1.3.2.5	Subgruppe Region .....	320
4.3.1.3.2.6	Subgruppe Territorium .....	324
4.3.1.3.2.7	Subgruppe Baseline IGA-PN-S .....	326
4.3.1.3.2.8	Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis .....	339
4.3.1.3.2.9	Subgruppe Atopische Vorgeschichte.....	341
4.3.1.3.2.10	Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung.....	349
4.3.1.3.2.11	Subgruppe Antidepressiva-Behandlung bei Baseline.....	364
4.3.1.3.2.12	Fazit der Subgruppenanalysen.....	389
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	391
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	391
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	391
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	391
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	392
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	392
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	392
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	395
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	395
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	395
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	395
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	396
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	397
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	397

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	398
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	399
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	399
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	399
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	400
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	400
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	400
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	401
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	401
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	401
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	401
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	402
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	416
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	416
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	416
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	416
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	417
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	417
4.6	Referenzliste.....	418
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>424</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>427</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>429</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>430</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>432</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>455</b>

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

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	30
Tabelle 4-2: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte zu Woche 24 und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.....	32
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Dupilumab .....	44
Tabelle 4-4: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer ....	55
Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	76
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika und Komorbiditäten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Behandlungshistorie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität.....	125
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-20: Operationalisierung der WI-NRS .....	127

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WI-NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-22: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS .....	128
Tabelle 4-23: Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS.....	131
Tabelle 4-24: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert.....	135
Tabelle 4-25: Operationalisierung der <i>Skin-Pain-NRS</i> .....	139
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Skin-Pain-NRS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-27: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> .....	140
Tabelle 4-28: Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert.....	143
Tabelle 4-29: Operationalisierung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> .....	147
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Sleep-Quality-NRS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> .....	148
Tabelle 4-32: Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert.....	151
Tabelle 4-33: Operationalisierung der EQ-5D-VAS.....	155
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-35: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS.....	156
Tabelle 4-36: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert .....	159
Tabelle 4-37: Operationalisierung des PGIC .....	163
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	164
Tabelle 4-39: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) .....	165
Tabelle 4-40: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) ....	167
Tabelle 4-41: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) .....	169
Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) .....	171
Tabelle 4-43: PGIC zu Woche 24 .....	172
Tabelle 4-44: Operationalisierung des PGIS.....	176
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176
Tabelle 4-46: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1.....	177
Tabelle 4-47: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2.....	180

Tabelle 4-48: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert .....	182
Tabelle 4-49: Operationalisierung des PAS .....	186
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-51: Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS ...	188
Tabelle 4-52: Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS ...	190
Tabelle 4-53: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert.....	192
Tabelle 4-54: Operationalisierung des IGA-PN-S .....	196
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IGA-PN-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197
Tabelle 4-56: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 .....	198
Tabelle 4-57: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert.....	200
Tabelle 4-58: Operationalisierung des IGA-PN-A.....	204
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IGA-PN-A in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-60: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 .....	205
Tabelle 4-61: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert .....	208
Tabelle 4-62: Operationalisierung des HADS .....	212
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HADS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-64: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A.....	213
Tabelle 4-65: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D.....	216
Tabelle 4-66: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten im HADS-Gesamtscore .....	218
Tabelle 4-67: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert.....	220
Tabelle 4-68: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert.....	224
Tabelle 4-69: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert .....	228
Tabelle 4-70: Operationalisierung des DLQI.....	232
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	232
Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten .....	233
Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 .....	235
Tabelle 4-74: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
Tabelle 4-75: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	242

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-77: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht-schwere UE, schwerwiegende UE und UE die zum Therapieabbruch führten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-78: Deskriptive Darstellung der Therapieabbrüche nach Abbruchgrund .....	251
Tabelle 4-79: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse exklusive Prurigo nodularis .....	252
Tabelle 4-80: UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-81: UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	273
Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PRIME .....	278
Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PRIME2 .....	285
Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolte Population.....	292
Tabelle 4-86: PGIC zu Woche 24 – Subgruppe Alter.....	304
Tabelle 4-87: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Alter .....	305
Tabelle 4-88: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A zu Woche 24 – Subgruppe Alter .....	307
Tabelle 4-89: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D zu Woche 24 – Subgruppe Alter .....	308
Tabelle 4-90: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Geschlecht.....	309
Tabelle 4-91: Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Gewicht.....	311
Tabelle 4-92: Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS – Subgruppe BMI .....	313
Tabelle 4-93: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> zu Woche 24 – Subgruppe BMI.....	314
Tabelle 4-94: PGIC zu Woche 24 – Subgruppe BMI .....	315
Tabelle 4-95: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe BMI.....	316
Tabelle 4-96: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten zu Woche 24 – Subgruppe BMI.....	318
Tabelle 4-97: Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS – Subgruppe Region .....	320



Tabelle 4-98: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Region .....	323
Tabelle 4-99: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24 – Subgruppe Territorium .....	324
Tabelle 4-100: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse exklusive Prurigo nodularis – Subgruppe Territorium .....	325
Tabelle 4-101: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline .....	326
Tabelle 4-102: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline .....	328
Tabelle 4-103: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline .....	330
Tabelle 4-104: PGIC zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline .....	332
Tabelle 4-105: Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline.....	335
Tabelle 4-106: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> zu Woche 24 – Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis.....	339
Tabelle 4-107: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten zu Woche 24 – Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis.....	340
Tabelle 4-108: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> zu Woche 24 – Subgruppe atopische Vorgeschichte.....	341
Tabelle 4-109: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe atopische Vorgeschichte .....	343
Tabelle 4-110: Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse - Subgruppe atopische Vorgeschichte.....	343
Tabelle 4-111: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse exklusive Prurigo nodularis – Subgruppe atopische Vorgeschichte.....	346
Tabelle 4-112: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS zu Woche 24 – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung.....	349
Tabelle 4-113: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	351
Tabelle 4-114: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	353
Tabelle 4-115: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung .....	355
Tabelle 4-116: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	357
Tabelle 4-117: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung .....	359
Tabelle 4-118: Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung ..	361

Tabelle 4-119: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	364
Tabelle 4-120: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	366
Tabelle 4-121: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline.....	367
Tabelle 4-122: Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	369
Tabelle 4-123: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	371
Tabelle 4-124: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	372
Tabelle 4-125: Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	373
Tabelle 4-126: Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	375
Tabelle 4-127: Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	376
Tabelle 4-128: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	378
Tabelle 4-129: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	380
Tabelle 4-130: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	381
Tabelle 4-131: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	382
Tabelle 4-132: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	384
Tabelle 4-133: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	386
Tabelle 4-134: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	387
Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	392
Tabelle 4-136: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	393
Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	393
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	394
Tabelle 4-139: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	394

Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	396
Tabelle 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	397
Tabelle 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	397
Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	398
Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	400
Tabelle 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	400
Tabelle 4-146: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte zu Woche 24 und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.....	404
Tabelle 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	416
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIME.....	433
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIME2.....	444
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIME.....	456
Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIME2.....	471

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Abbildung 4-2: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	129
Abbildung 4-3: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	129
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS für die Studie PRIME.....	132
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS für die Studie PRIME2.....	133
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS für die gepoolte Population .....	133
Abbildung 4-7: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Hazard Ratio</i> ) .....	134
Abbildung 4-8: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME.....	136
Abbildung 4-9: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	137
Abbildung 4-10: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2 .....	137
Abbildung 4-11: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	138
Abbildung 4-12: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' <i>g</i> ) .....	138
Abbildung 4-13: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	141
Abbildung 4-14: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	141
Abbildung 4-15: Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME .....	144
Abbildung 4-16: Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	145

Abbildung 4-17: Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	145
Abbildung 4-18: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	146
Abbildung 4-19: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges‘ g) .....	146
Abbildung 4-20: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	149
Abbildung 4-21: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	149
Abbildung 4-22: Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME .....	152
Abbildung 4-23: Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	153
Abbildung 4-24: Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	153
Abbildung 4-25: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz).....	154
Abbildung 4-26: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges‘ g).....	154
Abbildung 4-27: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	157
Abbildung 4-28: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	157
Abbildung 4-29: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME .....	160
Abbildung 4-30: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	161
Abbildung 4-31: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	161

Abbildung 4-32: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	162
Abbildung 4-33: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) .....	162
Abbildung 4-34: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	166
Abbildung 4-35: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	166
Abbildung 4-36: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	168
Abbildung 4-37: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	168
Abbildung 4-38: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	170
Abbildung 4-39: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	170
Abbildung 4-40: Veränderung des PGIC im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME .....	173
Abbildung 4-41: Veränderung des PGIC im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	174
Abbildung 4-42: Veränderung des PGIC im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2 .....	174
Abbildung 4-43: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zur Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	175
Abbildung 4-44: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zur Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) .....	175
Abbildung 4-45: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	178
Abbildung 4-46: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	179
Abbildung 4-47: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	181

Abbildung 4-48: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	181
Abbildung 4-49: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME.....	183
Abbildung 4-50: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2.....	184
Abbildung 4-51: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	184
Abbildung 4-52: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz).....	185
Abbildung 4-53: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges‘ g).....	185
Abbildung 4-54: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	189
Abbildung 4-55: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	189
Abbildung 4-56: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	191
Abbildung 4-57: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	191
Abbildung 4-58: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME.....	193
Abbildung 4-59: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2.....	194
Abbildung 4-60: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	194
Abbildung 4-61: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz).....	195
Abbildung 4-62: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges‘ g).....	195
Abbildung 4-63: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	199

Abbildung 4-64: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	199
Abbildung 4-65: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME .....	201
Abbildung 4-66: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	202
Abbildung 4-67: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	202
Abbildung 4-68: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	203
Abbildung 4-69: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) .....	203
Abbildung 4-70: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	206
Abbildung 4-71: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	207
Abbildung 4-72: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME .....	209
Abbildung 4-73: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	210
Abbildung 4-74: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	210
Abbildung 4-75: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	211
Abbildung 4-76: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) .....	211
Abbildung 4-77: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	214
Abbildung 4-78: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	215



Abbildung 4-79: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	217
Abbildung 4-80: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	217
Abbildung 4-81: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten im HADS-Gesamtscore in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	219
Abbildung 4-82: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten im HADS-Gesamtscore in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	219
Abbildung 4-83: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME.....	221
Abbildung 4-84: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	222
Abbildung 4-85: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2 .....	222
Abbildung 4-86: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	223
Abbildung 4-87: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) .....	223
Abbildung 4-88: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME.....	225
Abbildung 4-89: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	226
Abbildung 4-90: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2 .....	226
Abbildung 4-91: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	227
Abbildung 4-92: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) .....	227
Abbildung 4-93: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME.....	229
Abbildung 4-94: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2.....	230

Abbildung 4-95: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2.....	230
Abbildung 4-96: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz).....	231
Abbildung 4-97: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g).....	231
Abbildung 4-98: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	234
Abbildung 4-99: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	234
Abbildung 4-100: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	236
Abbildung 4-101: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	236
Abbildung 4-102: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME.....	239
Abbildung 4-103: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2 .....	240
Abbildung 4-104: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2 .....	240
Abbildung 4-105: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) .....	241
Abbildung 4-106: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) .....	241
Abbildung 4-107: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Gesamtrate der UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	246
Abbildung 4-108: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Gesamtrate der UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	246
Abbildung 4-109: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schwerwiegenden UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	247
Abbildung 4-110: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schwerwiegenden UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	247

Abbildung 4-111: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	248
Abbildung 4-112: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	248
Abbildung 4-113: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	249
Abbildung 4-114: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	249
Abbildung 4-115: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>*Peto Odds Ratio</i> ).....	250
Abbildung 4-116: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	253
Abbildung 4-117: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	254
Abbildung 4-118: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	254
Abbildung 4-119: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	255
Abbildung 4-120: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	255
Abbildung 4-121: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	256
Abbildung 4-122: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	256
Abbildung 4-123: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	257
Abbildung 4-124: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche AESI in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio / *Peto Odds Ratio</i> ) .....	259
Abbildung 4-125: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche AESI in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	259
Abbildung 4-126: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für das AESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio/ *Peto Odds Ratio</i> ) .....	260
Abbildung 4-127: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für das AESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	260
Abbildung 4-128: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	263

Abbildung 4-129: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	263
Abbildung 4-130: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	264
Abbildung 4-131: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> )	264
Abbildung 4-132: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	265
Abbildung 4-133: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	265
Abbildung 4-134: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) .....	266
Abbildung 4-135: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	266
Abbildung 4-136: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Untersuchungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	267
Abbildung 4-137: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Untersuchungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	267
Abbildung 4-138: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	268
Abbildung 4-139: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) .....	268
Abbildung 4-140: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	269
Abbildung 4-141: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	269
Abbildung 4-142: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ).....	270
Abbildung 4-143: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ).....	270

Abbildung 4-144: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> /* <i>Peto Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Alter .....	306
Abbildung 4-145: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Alter .....	306
Abbildung 4-146: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Geschlecht .....	310
Abbildung 4-147: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Geschlecht.....	310
Abbildung 4-148: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Hazard Ratio</i> ) – Subgruppe BMI .....	314
Abbildung 4-149: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe BMI .....	317
Abbildung 4-150: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe BMI .....	317
Abbildung 4-151: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Hazard Ratio</i> ) – Subgruppe Region .....	322
Abbildung 4-152: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe IGA-PN-S ....	327
Abbildung 4-153: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe IGA-PN-S .....	327
Abbildung 4-154: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe IGA-PN-S.....	329
Abbildung 4-155: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe IGA-PN-S .....	329
Abbildung 4-156: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe IGA-PN-S .....	331
Abbildung 4-157: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe IGA-PN-S.....	331

Abbildung 4-158: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe IGA-PN-S .....	334
Abbildung 4-159: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe IGA-PN-S.....	334
Abbildung 4-160: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe IGA-PN-S .....	337
Abbildung 4-161: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe IGA-PN-S .....	337
Abbildung 4-162: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe atopische Vorgeschichte.....	342
Abbildung 4-163: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe atopische Vorgeschichte.....	342
Abbildung 4-164: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe atopische Vorgeschichte.....	345
Abbildung 4-165: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe atopische Vorgeschichte.....	345
Abbildung 4-166: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE exklusive Prurigo nodularis in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe atopische Vorgeschichte .....	347
Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE exklusive Prurigo nodularis in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe atopische Vorgeschichte .....	347
Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von $\geq 4$ Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung.....	350
Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von $\geq 4$ Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung.....	350
Abbildung 4-170: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und	

PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung .....	352
Abbildung 4-171: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung .....	352
Abbildung 4-172: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung .....	354
Abbildung 4-173: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	354
Abbildung 4-174: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung .....	356
Abbildung 4-175: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	356
Abbildung 4-176: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	358
Abbildung 4-177: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	358
Abbildung 4-178: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung .....	360
Abbildung 4-179: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung.....	360
Abbildung 4-180: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung .....	362
Abbildung 4-181: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung .....	362
Abbildung 4-182: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	365

Abbildung 4-183: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	365
Abbildung 4-184: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline.....	368
Abbildung 4-185: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline.....	368
Abbildung 4-186: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	370
Abbildung 4-187: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	370
Abbildung 4-188: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	374
Abbildung 4-189: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	374
Abbildung 4-190: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	377
Abbildung 4-191: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	377
Abbildung 4-192: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	379
Abbildung 4-193: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	379



Abbildung 4-194: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline.....	383
Abbildung 4-195: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline.....	383
Abbildung 4-196: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Odds Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	385
Abbildung 4-197: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle ( <i>Risk Ratio</i> ) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	385
Abbildung 4-198: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	388
Abbildung 4-199: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline .....	388
Abbildung 4-200: Flow-Chart für die Studie PRIME.....	443
Abbildung 4-201: Flow-Chart für die Studie PRIME2.....	454

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimensions - Visual Analogue Scale</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IFSI	<i>International Forum for the Study of Itch</i>
IGA	<i>Investigator Global Impression</i>
IGA-PN-A	<i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Activity</i>
IGA-PN-S	<i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Stage</i>
IL-13	Interleukin 13
IL-31	Interleukin 31
IL-4	Interleukin 4
IL-4R $\alpha$	IL-4-Rezeptor-alpha
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IU	<i>International Unit</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
LLT	<i>Lower Level Term</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAS	<i>Prurigo Activity Score</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PN	Prurigo nodularis
PT	<i>Preferred Term</i>
PUVA	Psoralen mit UV-A
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	<i>Risk Ratio</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
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
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	<i>World Health Organization</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
WI-NRS	<i>Worst-Itch Numerical Rating Scale</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4.1)

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

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

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

##### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo Nodularis bei Erwachsenen, 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, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, lautet:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik“

##### **Datenquellen**

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Wirkstoff Dupilumab erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmeninterne Datenbanken herangezogen und im Einklang mit der Dossievorlage systematische Recherchen in den vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Mit den Studien PRIME und PRIME2 wurden zwei RCTs mit einer Dauer von 24 Wochen identifiziert, welche die Therapie mit Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis untersucht. Als Datenquellen wurden der Studienbericht sowie Zusatzauswertungen zu den im Dossier dargestellten Endpunkten herangezogen.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Auswahl von Studien wurden die in Tabelle 4-1 dargestellten Ein- bzw. Ausschlusskriterien angewandt

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	E2	Dupilumab 300 mg alle zwei Wochen (Q2W)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	E3	Eine patientenindividuelle Therapie	A3	Der Komparator entspricht nicht den Einschlusskriterien
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	A5	Keine RCT
Behandlungsdauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen

### Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Dupilumab [1]. In Bezug auf die Intervention werden nur Studien berücksichtigt, bei denen in mindestens einem Studienarm Dupilumab gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

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

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis wurden die Studien PRIME und PRIME2 als relevante Studien identifiziert. Design und die Methodik dieser Studien werden gemäß dem CONSORT-Statement dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (IPD-Meta-Analyse) der beiden Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24. Bei PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studien. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, untersucht.



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

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Tabelle 4-2: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte zu Woche 24 und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
<b>Morbidität</b>					
<i>WI-NRS</i>					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	OR RR RD	5,33 [2,45; 11,63]; <0,0001 2,77 [1,71; 4,48]; <0,0001 41,00 [25,41; 56,60]; <0,0001	10,04 [4,13; 24,42]; <0,0001 3,51 [2,13; 5,80]; <0,0001 45,58 [32,13; 59,03]; <0,0001	7,04 [3,91; 12,68]; <0,0001 3,11 [2,20; 4,40]; <0,0001 43,37 [33,11; 53,63]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	HR	2,53 [1,57; 4,08]; 0,0001	2,06 [1,29; 3,29]; 0,0024	2,24 [1,61; 3,12]; <0,0001	
Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,89 [-2,72; -1,05]; <0,0001 -0,75 [-1,08; -0,42]	-1,90 [-2,74; -1,06] <0,0001 -0,74 [-1,06; -0,41]	-1,74 [-2,35; -1,13] <0,0001 -0,68 [-0,92; -0,44]	
<i>Skin-Pain-NRS</i>					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i>	OR RR RD	4,81 [2,08; 11,13]; <0,0001 1,62 [1,25; 2,09]; 0,0002 31,61 [16,90; 46,33]; <0,0001	5,08 [2,44; 10,55]; <0,0001 2,13 [1,51; 3,00]; <0,0001 39,03 [24,08; 53,98]; <0,0001	4,96 [2,86; 8,61]; <0,0001 1,83 [1,49; 2,26]; <0,0001 35,45 [24,92; 45,97]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,74 [-2,60; -0,87]; <0,0001 -0,66 [-0,99; -0,33]	-1,62 [-2,44; -0,80]; 0,0001 -0,65 [-0,98; -0,32]	-1,50 [-2,11; -0,89]; <0,0001 -0,58 [-0,82; -0,35]	
<i>Sleep-Quality-NRS</i>					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i>	OR RR RD	4,06 [1,94; 8,51]; <0,0001 2,12 [1,41; 3,19]; 0,0003 33,27 [17,65; 48,88]; <0,0001	2,30 [1,19; 4,45]; 0,0098 1,73 [1,11; 2,70]; 0,0157 21,30 [5,12; 37,47]; 0,0099	2,97 [1,82; 4,85]; <0,0001 1,92 [1,42; 2,60]; <0,0001 27,08 [15,77; 38,39]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	1,02 [0,36; 1,68]; 0,0023 0,51 [0,18; 0,84]	0,30 [-0,48; 1,08]; 0,4504 0,13 [-0,20; 0,45]	0,54 [0,02; 1,06]; 0,0424 0,24 [0,01; 0,48]	

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
EQ-5D-VAS					
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten in der EQ-5D-VAS	OR RR RD	3,53 [1,51; 8,26]; 0,0022 2,50 [1,30; 4,82]; 0,0060 23,29 [8,94; 37,64]; 0,0015	2,43 [1,21; 4,90]; 0,0117 1,75 [1,12; 2,73]; 0,0139 20,20 [4,91; 35,49]; 0,0096	2,85 [1,66; 4,87]; <0,0001 2,01 [1,39; 2,92]; 0,0002 21,69 [11,18; 32,21]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	8,33 [3,10; 13,56]; 0,0018 0,53 [0,20; 0,87]	8,95 [3,16; 14,75]; 0,0025 0,53 [0,19; 0,87]	7,69 [3,88; 11,51]; <0,0001 0,48 [0,24; 0,72]	
PGIC					
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)	OR RR RD	5,90 [2,59; 13,42]; <0,0001 2,59 [1,67; 4,00]; <0,0001 40,13 [25,30; 54,97]; <0,0001	5,88 [2,67; 12,94]; <0,0001 3,27 [1,86; 5,74]; <0,0001 36,51 [22,38; 50,65]; <0,0001	5,89 [3,33; 10,41]; <0,0001 2,86 [2,02; 4,05]; <0,0001 38,26 [28,02; 48,50]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)	OR RR RD	18,74 [6,19; 56,71]; <0,0001 2,25 [1,66; 3,04]; <0,0001 48,04 [35,11; 60,97]; <0,0001	7,18 [3,39; 15,17]; <0,0001 2,32 [1,66; 3,24]; <0,0001 45,96 [31,63; 60,28]; <0,0001	10,11 [5,47; 18,69]; <0,0001 2,28 [1,82; 2,86]; <0,0001 46,96 [37,28; 56,65]; <0,0001	
Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)	OR RR RD	0,05 [0,01; 0,45]; <0,0001 0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028 -27,66 [-38,97; -16,35]; <0,0001	0,07 [0,02; 0,27]; <0,0001 0,11 [0,03; 0,37]; 0,0004 -30,14 [-41,64; -18,65]; <0,0001	0,06 [0,02; 0,20]; <0,0001 0,08 [0,03; 0,23]; <0,0001 -28,94 [-37,02; -20,87]; <0,0001	
PGIC zu Woche 24	MWD Hedges' g	-1,70 [-2,19; -1,21]; <0,0001 -1,14 [-1,46; -0,81]	-1,32 [-1,82; -0,82]; <0,0001 -0,87 [-1,21; -0,54]	-1,33 [-1,67; -0,99]; <0,0001 -0,92 [-1,15; -0,68]	
PGIS					
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1	OR RR RD	NE [NE; NE]; NE 12,81 [1,75; 93,72]; 0,0120 14,89 [6,50; 23,28]; 0,0005	6,20 [1,43; 26,81]; 0,0094 5,06 [1,32; 19,49]; 0,0183 12,72 [3,54; 21,90]; 0,0066	11,89 [3,04; 46,50]; <0,0001 7,18 [2,40; 21,52]; 0,0004 13,77 [7,52; 20,01]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2	OR RR RD	3,87 [1,83; 8,16]; <0,0001 1,95 [1,36; 2,80]; 0,0003 33,37 [17,41; 49,34]; <0,0001	5,99 [2,86; 12,51]; <0,0001 2,90 [1,85; 4,57]; <0,0001 44,27 [29,33; 59,20]; <0,0001	4,82 [2,85; 8,15]; <0,0001 2,35 [1,76; 3,12]; <0,0001 39,01 [28,06; 49,95]; <0,0001	
Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,75 [-0,99; -0,50]; <0,0001 -1,01 [-1,35; -0,68]	-0,74 [-1,03; -0,44]; <0,0001 -0,85 [-1,19; -0,51]	-0,71 [-0,90; -0,52]; <0,0001 -0,88 [-1,12; -0,65]	

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
PAS					
Patienten mit ≥ 75 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	OR RR RD	7,28 [3,18; 16,71]; <0,0001 3,24 [1,91; 5,49]; <0,0001 42,48 [27,64; 57,31]; <0,0001	5,97 [2,78; 12,81]; <0,0001 2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,66 [27,93; 57,40]; <0,0001	6,53 [3,72; 11,45]; <0,0001 3,07 [2,16; 4,36]; <0,0001 42,57 [32,11; 53,03]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	OR RR RD	6,87 [1,33; 35,42]; 0,0108 6,03 [1,24; 29,34]; 0,0260 12,95 [3,56; 22,33]; 0,0069	7,75 [1,77; 34,04]; 0,0021 7,31 [1,57; 33,98]; 0,0112 16,41 [6,48; 26,33]; 0,0012	7,35 [2,45; 22,04]; <0,0001 6,69 [2,22; 20,17]; 0,0007 14,74 [7,88; 21,59]; <0,0001	
Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-8,65 [-13,90; -3,39]; 0,0013 -0,54 [-0,87; -0,21]	-12,07 [-16,27; -7,87]; <0,0001 -0,95 [-1,28; -0,62]	-9,73 [-13,11; -6,35]; <0,0001 -0,68 [-0,92; -0,44]	
IGA-PN-S					
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1	OR RR RD	3,71 [1,69; 8,11]; 0,0008 2,32 [1,36; 3,95]; 0,0019 27,18 [12,13; 42,22]; 0,0004	4,58 [2,14; 9,77]; <0,0001 3,04 [1,69; 5,46]; 0,0002 32,86 [18,22; 47,51]; <0,0001	4,14 [2,40; 7,13]; <0,0001 2,65 [1,78; 3,93]; <0,0001 30,12 [19,61; 40,62]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,86 [-1,21; -0,51]; <0,0001 -0,82 [-1,15; -0,49]	-0,94 [-1,29; -0,60]; <0,0001 -0,94 [-1,28; -0,60]	-0,86 [-1,11; -0,62]; <0,0001 -0,83 [-1,07; -0,59]	
IGA-PN-A					
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1	OR RR RD	7,49 [3,21; 17,48]; <0,0001 2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,63 [28,11; 57,15]; <0,0001	5,67 [2,63; 12,20]; <0,0001 3,27 [1,88; 5,69]; <0,0001 38,98 [24,36; 53,59]; <0,0001	6,44 [3,65; 11,37]; <0,0001 3,08 [2,15; 4,42]; <0,0001 40,74 [30,43; 51,05]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,16 [-1,51; -0,80]; <0,0001 -1,07 [-1,40; -0,74]	-0,97 [-1,34; -0,60]; <0,0001 -0,89 [-1,23; -0,55]	-1,01 [-1,27; -0,75]; <0,0001 -0,93 [-1,17; -0,69]	
HADS					
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 3,15 Punkten in der HADS-A	OR RR RD	2,98 [1,31; 6,81]; 0,0104 2,02 [1,17; 3,50]; 0,0121 20,05 [5,81; 34,28]; 0,0058	3,08 [1,50; 6,35]; 0,0016 2,13 [1,31; 3,47]; 0,0025 25,14 [10,11; 40,16]; 0,0010	3,04 [1,76; 5,23]; <0,0001 2,08 [1,44; 3,00]; <0,0001 22,68 [12,30; 33,06]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit einer	OR	2,17 [0,93; 5,06]; 0,0720	3,08 [1,33; 7,13]; 0,0064	2,60 [1,44; 4,71]; 0,0013	

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
Verbesserung von ≥ 3,15 Punkten in der HADS-D	RR RD	1,86 [0,93; 3,74]; 0,0807 12,96 [-0,77; 26,69]; 0,0644	2,38 [1,25; 4,52]; 0,0083 19,43 [5,97; 32,90]; 0,0047	2,12 [1,32; 3,40]; 0,0018 16,31 [6,68; 25,93]; 0,0009	
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6,3 Punkten im HADS Gesamtscore	OR RR RD	2,73 [1,15; 6,51]; 0,0235 1,90 [1,09; 3,32]; 0,0234 16,76 [3,15; 30,37]; 0,0158	2,87 [1,30; 6,37]; 0,0069 2,17 [1,20; 3,93]; 0,0102 19,74 [5,75; 33,72]; 0,0057	2,81 [1,56; 5,05]; 0,0004 2,04 [1,36; 3,06]; 0,0006 18,30 [8,53; 28,07]; 0,0002	
Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,25 [-2,39; -0,12]; 0,0303 -0,37 [-0,7; -0,03]	-1,52 [-2,67; -0,36]; 0,0105 -0,44 [-0,78; -0,10]	-1,26 [-2,08; -0,44]; 0,0026 -0,36 [-0,60; -0,13]	
Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,93 [-1,95; 0,09]; 0,0731 -0,30 [-0,63; 0,03]	-1,94 [-2,92; -0,96]; 0,0001 -0,67 [-1,01; -0,33]	-1,33 [-2,07; -0,60]; 0,0004 -0,43 [-0,67; -0,20]	
Veränderung des HADS Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-2,22 [-4,17; -0,26]; 0,0266 -0,37 [-0,70; -0,04]	-3,47 [-5,35; -1,60]; 0,0003 -0,62 [-0,96; -0,29]	-2,61 [-4,01; -1,21]; 0,0003 -0,44 [-0,68; -0,20]	
<b>Lebensqualität</b>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels DLQI					
Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von ≥ 4,5 Punkten	OR RR RD	6,10 [2,55; 14,60]; <0,0001 1,81 [1,37; 2,38]; <0,0001 37,54 [23,02; 52,06]; <0,0001	6,78 [3,12; 14,76]; <0,0001 1,95 [1,47; 2,58]; <0,0001 40,38 [26,34; 54,42]; <0,0001	6,44 [3,59; 11,55]; <0,0001 1,88 [1,54; 2,29]; <0,0001 39,01 [28,91; 49,10]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	OR RR RD	1,71 [0,74; 3,96]; 0,2086 1,52 [0,78; 2,96]; 0,2188 9,02 [-4,74; 22,79]; 0,1989	8,28 [1,92; 35,60]; 0,0010 7,80 [1,68; 36,20]; 0,0088 17,68 [7,52; 27,83]; 0,0006	2,83 [1,40; 5,69]; 0,0024 2,39 [1,31; 4,34]; 0,0043 13,50 [5,00; 22,00]; 0,0019	
Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-4,54 [-6,63; -2,44]; <0,0001 -0,72 [-1,06; -0,39]	-6,04 [-8,00; -4,09]; <0,0001 -1,05 [-1,39; -0,71]	-4,90 [-6,34; -3,46]; <0,0001 -0,82 [-1,06; -0,58]	
<b>Sicherheit</b>					
Todesfälle			-		Kein größerer oder geringerer Nutzen

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert			Zusatznutzen	
		PRIME	PRIME2		Gepoolte Population
Gesamtraten UE					
UE	OR RR RD	1,44 [0,72; 2,86]; 0,3013 1,13 [0,90; 1,42]; 0,3024 8,00 [-7,16; 23,16]; 0,2987	1,17 [0,62; 2,21]; 0,6341 1,06 [0,82; 1,38]; 0,6338 3,72 [-11,67; 19,11]; 0,6336	1,28 [0,81; 2,05]; 0,2915 1,10 [0,93; 1,31]; 0,2742 5,89 [-4,87; 16,64]; 0,2821	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwerwiegende UE	OR RR RD	0,60 [0,18; 1,94]; 0,3894 0,63 [0,21; 1,84]; 0,3909 -4,00 [-13,06; 5,06]; 0,3842	0,52 [0,09; 2,96]; 0,4590 0,53 [0,10; 2,86]; 0,4602 -2,28 [-8,19; 3,63]; 0,4469	0,57 [0,22; 1,51]; 0,2579 0,60 [0,24; 1,47]; 0,2608 -2,80 [-7,79; 2,19]; 0,2698	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwere UE	OR RR RD	0,48 [0,11; 2,02]; 0,3131 0,50 [0,13; 1,95]; 0,3153 -4,00 [-11,64; 3,64]; 0,3023	0,70 [0,11; 4,38]; 0,7035 0,71 [0,12; 4,19]; 0,7037 -1,06 [-6,50; 4,38]; 0,7005	0,55 [0,18; 1,70]; 0,2989 0,57 [0,19; 1,66]; 0,2982 -2,09 [-6,62; 2,45]; 0,3655	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Nicht-schwere UE	OR RR RD	1,41 [0,72; 2,75]; 0,3135 1,14 [0,88; 1,46]; 0,3148 8,00 [-7,56; 23,56]; 0,3111	1,21 [0,65; 2,29]; 0,5448 1,09 [0,83; 1,44]; 0,5445 4,78 [-10,75; 20,32]; 0,5440	1,30 [0,82; 2,06]; 0,2567 1,12 [0,93; 1,34]; 0,2478 6,39 [-4,56; 17,33]; 0,2519	Kein größerer oder geringerer Nutzen
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	OR RR RD	0,13* [0,01; 1,29]; 0,0812 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	0,14* [0,00; 7,26]; 0,3325 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	0,14* [0,02; 0,98]; 0,0480 NE [NE; NE]; NE -3,28 [-26,29; 19,74]; 0,7796	Kein größerer oder geringerer Nutzen
AESI					
Jegliches AESI	OR RR RD	0,14* [0,00; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,90 [-4,78; 2,98]; 0,6475	Kein größerer oder geringerer Nutzen
AESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch bestätigt)	OR RR RD	0,14* [0; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,90 [-4,78; 2,98]; 0,6475	Kein größerer oder geringerer Nutzen

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert			Zusatznutzen	
		PRIME	PRIME2		Gepoolte Population
UE nach SOC und PT					
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR RR RD	-	3,05 [0,77; 12,09]; 0,1112 2,84 [0,77; 10,42]; 0,1148 6,73 [-1,27; 14,73]; 0,0984	1,89 [0,77; 4,66] 0,1670 1,81 [0,78; 4,20] 0,1691 4,29 [-1,50; 10,08] 0,1462	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR RR RD	0,76 [0,37; 1,58]; 0,4619 0,82 [0,48; 1,40]; 0,4629 -5,33 [-19,58; 8,91]; 0,4605	1,76 [0,84; 3,68]; 0,1335 1,53 [0,87; 2,68]; 0,1361 10,36 [-3,09; 23,81]; 0,1302	1,15 [0,69; 1,93]; 0,5819 1,11 [0,76; 1,63]; 0,5970 2,97 [-6,82; 12,76]; 0,5508	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	OR RR RD	1,91 [0,60; 6,05]; 0,2696 1,80 [0,63; 5,16]; 0,2722 5,33 [-4,01; 14,68]; 0,2614	0,56 [0,18; 1,78]; 0,3255 0,59 [0,21; 1,70]; 0,3278 -4,48 [-13,27; 4,31]; 0,3154	1,04 [0,47; 2,26]; 0,9305 1,03 [0,51; 2,10]; 0,9271 0,17 [-6,49; 6,82]; 0,9604	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	OR RR RD	2,12 [0,60; 7,44]; 0,2392 2,00 [0,62; 6,42]; 0,2421 5,33 [-3,38; 14,05]; 0,2283	-	2,04 [0,83; 4,97]; 0,1183 1,93 [0,84; 4,44]; 0,1200 4,73 [-1,15; 10,62]; 0,1147	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Untersuchungen		-	-	1,28 [0,51; 3,20]; 0,5936 1,26 [0,54; 2,97]; 0,5945 1,55 [-3,98; 7,08]; 0,5818	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		-	-	0,78 [0,33; 1,83]; 0,5613 0,79 [0,36; 1,75]; 0,5636 -1,80 [-7,59; 3,99]; 0,5413	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR RR RD	1,49 [0,53; 4,20]; 0,4431 1,43 [0,57; 3,58]; 0,4442 4,00 [-6,21; 14,21]; 0,4400	1,07 [0,40; 2,89]; 0,8875 1,06 [0,44; 2,56]; 0,8875 0,71 [-9,23; 10,65]; 0,8876	1,26 [0,62; 2,56]; 0,5231 1,23 [0,65; 2,30]; 0,5234 2,32 [-4,80; 9,45]; 0,5216	Kein größerer oder geringerer Nutzen

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert			Zusatznutzen	
		PRIME	PRIME2		Gepoolte Population
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR RR RD	1,19 [0,52; 2,73]; 0,6760 1,15 [0,59; 2,27]; 0,6762 2,67 [-9,90; 15,23]; 0,6756	0,97 [0,40; 2,37]; 0,9503 0,98 [0,46; 2,09]; 0,9503 -0,35 [-11,37; 10,67]; 0,9503	1,20 [0,64; 2,25]; 0,5621 1,17 [0,69; 1,99]; 0,5520 2,07 [-5,96; 10,10]; 0,6125	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<p>*Peto-Odds Ratio</p> <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Angst; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Depressionen; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht evaluierbar NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; R: <i>Risk Ratio</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; HR: <i>Hazard Ratio</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>					

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die gepoolte Population der Studien PRIME und PRIME2 in allen untersuchten Wirksamkeitsendpunkten zur Morbidität und Lebensqualität einen erheblichen Zusatznutzen für Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, welcher sich in einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Morbidität sowie der Lebensqualität widerspiegelt. Unter Dupilumab wird eine deutliche Verbesserung von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie dem Leitsymptom des quälenden Pruritus sowie den daraus resultierenden Schmerzen und Schlafstörungen erreicht. 63,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 4 Punkten im *Worst-Itch-NRS (WI-NRS)* im Vergleich zu nur 23,4 % im Kontrollarm. 77,8 % bzw. 54,9 % erfuhren unter Behandlung mit Dupilumab eine Verbesserung von mindestens 1,5 Punkten in der *Skin-Pain-NRS* bzw. 1,5 Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* im Vergleich zu 44,9 % bzw. 31,6 % im Kontrollarm.

Viele Patienten erreichten bereits nach 24 Wochen eine weitgehende Symptombefreiheit, was sich in der Auswertung der Endpunkte *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* und *Patient Global Impression of Change (PGIC)*-Score zeigte. 15,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm gaben die Krankheitsschwere nach 24 Wochen im PGIS mit 1 (keine) an, im Vergleich zu lediglich 2,5 % im Kontrollarm. Im PGIC gaben sogar 56,9 % der Patienten die Veränderung ihrer Erkrankung mit „sehr viel besser“ an. Im Kontrollarm erzielten lediglich 22,2 % der Patienten eine solche Verbesserung.

Zu Baseline wiesen alle Studienpatienten einen Schweregrad im **IGA-PN-S** von 3 oder 4 (mittelschwer oder schwer) auf. Schweregrad 3 bedeutet, dass die Patienten mindestens 20 (bis 100) Läsionen haben und Schweregrad 4, dass die Patienten über 100 Läsionen ausgeprägt haben. Im Studienverlauf verbesserte sich bei 48,4 % der Patienten der IGA-PN-S bereits innerhalb von 24 Wochen auf 0 oder 1 (18,4 % im Vergleichsarm), was eine Reduktion der Läsionen unter Dupilumab auf 0 (IGA-PN-S 0: erscheinungsfrei) bzw. 1-5 Läsionen (IGA-PN-S 1: nahezu erscheinungsfrei) und somit eine sichtbare und für den Patienten unmittelbar erlebbare Verbesserung bedeutet. Dieses Ergebnis wird auch im **Item 5b des PAS** bestätigt: 62,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten nach 24 Wochen mindestens 75 % abgeheilte Läsionen und 18,3 % der Patienten sogar 100 % abgeheilte Läsionen (20,9 % bzw. 3,2 % im Vergleichsarm).

Auch die im Zusammenhang mit der PN auftretenden Depressionen und Angstsymptome konnten durch die Behandlung mit Dupilumab deutlich verbessert werden. In der **HADS** wurde in den Studien PRIME und PRIME2 bei 42,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm für die Angst-Subskala und bei 29,4 % für die Depressionen-Subskala eine klinisch relevante Verbesserung von 3,15 Punkten beobachtet (20,9 % bzw. 15,2 % im Vergleichsarm).

Die Verbesserung der Morbiditätsendpunkte bedeutet für die Patienten auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Im **DLQI** erreichten im Dupilumab-Arm 82,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,5 Punkte. 24,2 % erreichten



sogar einen DLQI von 0 oder 1, d.h. die bisher vorhandenen erkrankungsbedingten, starken Einschränkungen der Lebensqualität hatten sich vollständig aufgelöst (44,9 % bzw. 10,8 % im Vergleichsarm).

Für alle patientenrelevanten untersuchten Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter *erheblicher* Vorteil für Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In den Studien PRIME und PRIME2 zeigten sich in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie der zum Therapieabbruch führenden UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht somit kein größerer Schaden oder Nutzen in der Kategorie Sicherheit gegenüber.

Es handelt sich bei der Prurigo nodularis um eine seltene, schwerwiegende chronisch-entzündliche schmerzhaft-juckende Erkrankung mit hohem Leidensdruck, für die bislang ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und sicheren Behandlungsoptionen besteht. Dupilumab ist somit als erstes für das Anwendungsgebiet zugelassene Systemtherapeutikum eine überaus wichtige neue Therapieoption mit herausragender Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

## 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 Prurigo nodularis (PN, auch als chronisch noduläre Prurigo bezeichnet) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch starken chronischen Pruritus, ein anhaltendes Kratzverhalten und die Ausbildung von nodulären sekundären Kratzläsionen gekennzeichnet ist. Die Prurigo nodularis verursacht schwere und persistente Symptome: neben dem quälenden, stechenden, brennenden Pruritus können auch Schmerzen, Schlafstörungen und daraus resultierend starke Einschränkungen der Lebensqualität sowie Depressionen und Angstsymptome auftreten [2-8].

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

**Population**

Dupilumab ist gemäß Fachinformation angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].

**Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab. Die empfohlene Dosierung für Dupilumab im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis beträgt 300 mg alle zwei Wochen (Q2W) [1].

**Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, lautet:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik“

Nach Festlegung des G-BA können hierbei unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung topische Kortikosteroide (TCS), topische Calcineurininhibitoren (TCI), topisches Capsaicin, UV-Phototherapie, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, Gabapentin, Pregabalin, Ciclosporin oder Methotrexat in Frage kommen.

**Endpunkte**

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet werden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

***Mortalität***

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

***Morbidität***

- *Worst-Itch-Numerical Rating Scale (WI-NRS)*
- *Skin-Pain-NRS*
- *Sleep-Quality-NRS*
- *Euro Quality of Life 5D - Scale VAS (EQ-5D-VAS)*
- *Patient Global Impression of Change (PGIC)*
- *Patient Global Impression of Severity (PGIS)*
- *Prurigo Activity Score (PAS)*

- *Investigator Global Assessment of PN Stage (IGA-PN-S)*
- *Investigator Global Assessment of PN Activity (IGA-PN-A)*
- *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*

#### ***Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse***

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

#### **Studientyp**

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

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

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ 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 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Dupilumab

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien
Intervention	E2	Dupilumab 300 mg alle zwei Wochen (Q2W)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien
Komparator	E3	Eine patientenindividuelle Therapie	A3	Der Komparator entspricht nicht den Einschlusskriterien
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	A5	Keine RCT
Behandlungsdauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen

### Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Dupilumab [1]. In Bezug auf die Intervention werden nur Studien berücksichtigt, bei denen in mindestens einem Studienarm Dupilumab gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 12. Mai 2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-043 bestimmt. Dabei wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik benannt.

Auch die in den Einschlusskriterien festgelegte Behandlungsdauer von  $\geq 24$  Wochen ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [9]. Die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [9] sowie aktuell gültigen Leitlinien [10-13].

Es werden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorlag, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen und die Qualität der Studie beurteilen zu können.

### 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 im Anwendungsgebiet wird in den Datenbanken Embase, MEDLINE 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 verwendet [14]. 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und das European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.



Für in den anderen Suchschritten identifizierte Studien wurde zusätzlich eine Suche in den Datenbanken AMice und EMA Clinical Data durchgeführt. Entsprechend der Dossievorlage wird hierfür keine Suchstrategie dokumentiert.

Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. 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.*

---

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

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

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

#### 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 Registersuche identifizierten Treffer. Dabei werden Endpunkte erst auf Volltextebene berücksichtigt.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregister-einträge werden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bilden dabei stets die in Tabelle 4-3 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. Da die Nutzenbewertung in Abschnitt 4.2.2 auf RCTs beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCTs relevante Methodik beschrieben.

### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

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

### Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung 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. Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

Statements<sup>4</sup> 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 die 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.*

##### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die demographischen Daten, krankheitsspezifische Charakteristika sowie

---

<sup>4</sup> 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.

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:

#### **Demographische und allgemeine Charakteristika**

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Territorium
- Abstammung
- Gewicht
- *Body Mass Index* (BMI)

#### **Krankheitscharakteristika**

- Alter bei Auftreten der PN
- Dauer der PN
- Atopische Vorgeschichte
- Diagnose atopische Dermatitis (AD)
- Krankheitsvorgeschichte einschließlich systemische Vor- oder Begleiterkrankung (nicht-atopische PN)

#### **Informationen zur Vorbehandlung und Begleitbehandlung**

- TCS/TCI zu Baseline
- Antidepressiva zu Baseline
- Vorbehandlung

#### **4.2.5.2.2 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik**

Die Wirksamkeitsendpunkte der Studien PRIME und PRIME2 werden jeweils auf Grundlage der *Intention-to-treat*-Population (ITT-Population) analysiert. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden auf Grundlage der Safety-Population ausgewertet. Die Analysen beruhen

auf dem Addendum-Datensatz, welcher auch die Daten der Patienten einschließt, die sich zum Datenschnitt noch in der Nachbeobachtungszeit befanden, da für einzelne Patienten die Daten für die 24 Wochen Visite nicht durch den vorherigen Datenschnitt erfasst waren.

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

#### *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  $\leq 1$  % 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. Dieser Test ist zusätzlich für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein) adjustiert. 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 Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet. Eine Ausnahme hierzu bildet die Auswertung der Verschlechterung des PGIC, bei der die fehlenden Werte zu Woche 24 als Responder imputiert wurden. Dies stellt für die Betrachtung der Verschlechterung die konservativere Auswertungsmethode dar. Um die Robustheit dieser Auswertung zu prüfen, wurde jedoch zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der fehlende Werte zu Woche 24, analog zu den Responder-Analysen für die Verbesserung, als non-Responder imputiert wurden.

#### *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 dem korrespondierenden

Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein) 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 Notfalltherapie. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt. Patienten, deren Werte zu Woche 24 mittels MI imputiert wurden, sind von der deskriptiven Analyse ausgeschlossen.

#### *Ereigniszeitanalysen*

Für die Ereigniszeit-Analysen werden die Anzahl der Studienteilnehmer (N), die Anzahl der zensierten Patienten sowie deren Anteil (%) und die Anzahl der Patienten mit einem Ereignis sowie deren Anteil (%) angegeben. Zudem wird die mediane Zeit (in Wochen) bis zum ersten Ereignis angegeben. Diese wird aus dem Kaplan-Meier- Schätzer abgeleitet. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt zwischen Dupilumab und Kontrolle wird das Hazard Ratio (HR) inklusive 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Das HR wird mittels Cox-Regression mit Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (ja oder nein), Region und Antidepressiva zu Baseline (ja oder nein) als Kovariaten berechnet. Patienten ohne Ereignis wurden bei Tag 172 oder im Falle eines Studienabbruchs zum Tag der letzten Erhebung des Endpunktes zensiert, abhängig davon, was früher eintritt. Für alle Auswertungen werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

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

#### **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 Verträglichkeit herangezogen. Die erhobenen Endpunkte sowie deren Operationalisierung stimmen in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 überein und werden daher im Folgenden für beide Studien gemeinsam betrachtet. Eine Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

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

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>	<b>Analyse und Effektschätzer</b>
<b>Mortalität</b>		
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der berichteten Todesfälle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li><i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>



Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<b>Morbidität</b>		
<i>Worst-Itch-Numerical Rating Scale (WI-NRS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert</li> <li>Hedges' g (95 % KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> Punkte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li><i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Skin-Pain-NRS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert</li> <li>Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der <i>Skin-Pain-NRS</i> um <math>\geq 1,5</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li><i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Sleep-Quality-NRS</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert</li> <li>Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> um <math>\geq 1,5</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li><i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Euro Quality of Life 5D - Scale VAS (EQ-5D-VAS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute Differenz (LS Mean Difference) der</li> </ul>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
		<p>mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der EQ-5D-VAS um <math>\geq 15</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PGIC zu Woche 24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Prurigo Activity Score (PAS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS Item 4: Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS Item 5b: Anteil der Patienten mit <math>\geq 75\%</math> abgeheilter Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS Item 5b: Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Investigator Global Assessment of PN Stage (IGA-PN-S)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Investigator Global Assessment of PN Activity (IGA-PN-A)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des HADS Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Verbesserung in der HADS-A um <math>\geq 3,15</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Verbesserung in der HADS-D um <math>\geq 3,15</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Verbesserung im HADS Gesamtscore um <math>\geq 6,3</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</li> </ul>		
<b>Lebensqualität</b>		
<i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Hedges' g (95 %-KI)</li> </ul>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Verbesserung im DLQI um <math>\geq 4,5</math> Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite)</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI-Scores von 0 oder 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Odds Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• <i>Risk Ratio</i> (95 %-KI), p-Wert</li> <li>• Risikodifferenz (95 %-KI), p-Wert</li> </ul>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis</li> </ul>	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis</li> </ul>	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis</li> </ul>	
Unerwünschte Ereignisse und SUE nach SOC und PT (entsprechend der Kriterien der Dossiervorlage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis</li> </ul>	
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Angst; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Depressionen; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht evaluierbar; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; R: <i>Risk Ratio</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; HR: <i>Hazard Ratio</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>		

#### 4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

##### Mortalität

###### *Patientenrelevanz und Validität*

Da die Prurigo nodularis keine tödlich verlaufende Erkrankung ist, sind Studien im Indikationsgebiet nicht darauf ausgelegt, Mortalität zu untersuchen. Dennoch ist das Überleben der Patienten (bzw. eine mögliche Verlängerung des Überlebens) gemäß VerFO des G-BA grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt.

###### *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

###### *Worst-Itch-NRS*

###### *Patientenrelevanz und Validität*

Das Leitsymptom der Prurigo nodularis ist der chronische Pruritus, welcher wesentlich verantwortlich für den hohen Leidensdruck der Patienten ist [7]. Die Patienten mit PN berichten das Symptom Juckreiz häufiger und mit stärkerer Intensität als für andere Hauterkrankungen [15]. Der Pruritus bewirkt starke Einschränkungen der Lebensqualität und kann zudem zu erheblichen Schlafstörungen und Depressionen führen [7]. Eine Verbesserung des Pruritus ist demnach als patientenrelevant zu werten.

Zur Beurteilung des Pruritus ist der *Worst-Itch-NRS* (WI-NRS) geeignet. Dieses patientenberichtete Messinstrument bewertet das stärkste Juckempfinden innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer Skala von 0 (kein Juckempfinden) bis 10 (schlimmstmögliches Juckempfinden). Die Verwendung einer 11-Punkte-Skala ermöglicht zudem auch die Unterteilung in Schweregrade des Pruritus. So kann ein NRS-Score von  $> 0$  bis  $< 3$  als milder, ein Score von  $\geq 3$  bis  $< 7$  als mittelstarker,  $\geq 7$  bis  $< 9$  als starker und  $\geq 9$  als sehr starker Juckreiz gewertet werden [16].

Die psychometrischen Eigenschaften der WI-NRS wurden in dem Anwendungsgebiet Prurigo nodularis im Rahmen klinischer Studien validiert [17, 18]. Eine Sekundäranalyse einer randomisierten klinischen Studie mit 123 Teilnehmern ergab, dass die WI-NRS geeignet für die Erhebung des Pruritus bei Patienten mit PN ist und sowohl eine gute Test-Retest-Reliabilität als auch eine gute Konstruktvalidität und Änderungssensitivität aufweist [18].

### *Operationalisierung*

Die *Worst-Itch-NRS* ist ein validiertes [17, 18] und etabliertes Instrument zur Erhebung des Juckempfindens bei Pruritus-assoziierten Hauterkrankungen, welches aus einem Item besteht. In diesem Item sollen die Patienten die maximale Stärke des Juckempfindens innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-Punkte-Skala von 0 (kein Juckempfinden) bis 10 (schlimmstmögliches Juckempfinden) bewerten. Die Bewertung des Pruritus wird einmal täglich im eDiary vorgenommen und die Analyse als Durchschnitt über die jeweils vergangene Woche dargestellt. Als klinisch bedeutsame Relevanzschwelle wird im Dossier in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG eine im Studienprotokoll präspezifizierte Relevanzschwelle von > 15 % der Skalenspannweite der Skala herangezogen, in diesem Fall eine Verringerung um 4 Punkte [19].

### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „WI-NRS“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS zu Woche 24
- Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS
- Veränderung der WI-NRS zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

### ***Skin-Pain-NRS***

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Bei der PN handelt es sich um eine Hauterkrankung, die mit Symptomen wie intensivem Pruritus und Hautentzündungen einhergeht und daraus resultierend auch mit Schmerzen der Haut assoziiert ist. Bei diesen Schmerzen handelt es sich um stark belastende und einschränkende Symptome; eine Verbesserung der Schmerzen ist somit als patientenrelevant anzusehen. Der Endpunkt Schmerzen der Haut wurde mittels der patientenberichteten *Skin-Pain-NRS* erfasst. Die *Skin-Pain-NRS* ist in dermatologischen Indikationen validiert und weist eine gute Reliabilität auf [20-23].

### *Operationalisierung*

Die *Skin-Pain-NRS* ist ein validiertes [20-23] und etabliertes Instrument zur Erhebung des durch den Pruritus, Entzündungen und das Kratzen hervorgerufenen Schmerzes bei Hauterkrankungen, welches aus einem Item besteht. In diesem sollen die Patienten den maximalen Schmerz der Haut innerhalb der letzten 24 Stunden auf einem 11-Punkte-NRS von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglicher Schmerz) bewerten. Die Bewertung der Schmerzen wird einmal täglich, möglichst zur gleichen Zeit, im eDiary vorgenommen und die Analyse als Durchschnitt über die jeweils vergangene Woche dargestellt. Als Relevanzschwelle wird im Dossier in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG 15 % der

Skalenspannweite des NRS herangezogen, also eine Verbesserung um 1,5 Punkte [19]. Für die *Skin-Pain-NRS* stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung dar.

#### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „*Skin-Pain-NRS*“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24
- Veränderung der mittleren *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

#### *Sleep-Quality-NRS*

##### *Patientenrelevanz und Validität*

Schlafstörungen sind bei Patienten mit PN weit verbreitet und stellen eine erhebliche Belastung dar, die die Lebensqualität stark einschränkt [7] und auch schwerwiegende Folgen wie Depressionen oder Angstsymptome hervorrufen kann [24, 25]. Die Patienten mit PN weisen eine verminderte Schlafqualität auf und viele Patienten benötigen regelmäßig Schlafmittel [26]. Somit ist eine Verbesserung der Schlafqualität als patientenrelevant anzusehen. Der Endpunkt Schlafqualität wurde mittels der validierten patientenberichteten *Sleep-Quality-NRS* erfasst [27, 28].

##### *Operationalisierung*

Die *Sleep-Quality-NRS* ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der Schlafqualität, welches aus einem Item besteht. In diesem sollen die Patienten direkt nach dem Aufwachen die Schlafqualität der letzten Nacht auf einer 11-Punkte-Skala von 0 (schlechtmöglicher Schlaf) bis 10 (bestmöglicher Schlaf) bewerten. Die Bewertung der Schlafqualität wird mittels eDiary vorgenommen und die Analyse als Durchschnitt über die jeweils vergangene Woche dargestellt. Als Relevanzschwelle wird im Dossier in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG 15 % der Skalenspannweite der NRS herangezogen, also eine Verbesserung um 1,5 Punkte [19]. Für die *Sleep-Quality-NRS* stellt eine Erhöhung der Punktzahl eine Verbesserung dar.

#### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „*Sleep-Quality-NRS*“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* zu Woche 24
- Veränderung der mittleren *Sleep-Quality-NRS* zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert



**IGA-PN-S und IGA-PN-A***Patientenrelevanz und Validität*

Der *Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Stage* (IGA-PN-S) und *Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Activity* (IGA-PN-A) sind durch den Arzt berichtete Endpunkte zur Erhebung des Schweregrads sowie der Aktivität der PN. Beide Endpunkte werden auf einer 5-Punkte-Skala erfasst.

Der IGA-PN-S und IGA-PN-A sind in der Indikation validiert [29] und zeigen eine gute Test-Retest- sowie Interrater-Reliabilität. Zudem konnte eine hohe Korrelation zum DLQI, PAS und Juckreiz-NRS gezeigt werden [29].

*Operationalisierung*

Der IGA-PN-S beschreibt den Schweregrad der PN, die Einteilung basiert hierbei auf der Anzahl der PN-Läsionen:

- Grad 0 / *clear* (erscheinungsfrei): 0 PN-Läsionen
- Grad 1 / *almost clear* (nahezu erscheinungsfrei): 1–5 PN-Läsionen
- Grad 2 / *mild* (leicht): 6–19 PN-Läsionen
- Grad 3 / *moderate* (mittelschwer): 20–100 PN-Läsionen
- Grad 4 / *severe* (schwer): >100 PN-Läsionen

Der IGA-PN-A erhebt die Aktivität der PN und basiert auf dem Anteil der Läsionen mit Exkorationen oder Krusten:

- Grad 0 / *clear* (erscheinungsfrei): 0% Exkorationen/Krusten
- Grad 1 / *almost clear* (nahezu erscheinungsfrei): Bis zu 10 %
- Grad 2 / *mild* (leicht): 11–25 %
- Grad 3 / *moderate* (mittelschwer): 26–75 %
- Grad 4 / *severe* (schwer): 76–100 %

Im SAP ist die Analyse des Anteiles der Patienten mit dem Erreichen eines IGA-PN-S bzw. IGA-PN-A von 0 oder 1 zu Woche 24 präspezifiziert. Da die Patienten in den Studien PRIME und PRIME2 laut Einschlusskriterien einen IGA-PN-S von 3 oder 4 aufwiesen (mindestens 20 Läsionen) entspricht dieses *a priori* definierte Kriterium gleichzeitig einer Verbesserung um > 15 % der Skalenspannweite. Für den IGA-PN-A wiesen die Patienten der gepoolten Population aus PRIME und PRIME2 zu Baseline einen durchschnittlichen Wert von 3,35 mit einem unteren Quartil von 3 auf, sodass auch für den IGA-PN-A ein Erreichen eines Wertes von 0 oder 1 eine klinisch relevante Verbesserung bedeutet.

### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier werden die Endpunkte „IGA-PN-S“ und „IGA-PN-A“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 zu Woche 24
- Veränderung des IGA-PN-S zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 zu Woche 24
- Veränderung des IGA-PN-A zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

### *Prurigo Activity Score (PAS)*

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Der *Prurigo Activity Score (PAS)* ist ein durch den Arzt ausgefüllter Fragebogen zur Evaluation und Überwachung der PN-Läsionen, welcher von Experten in der Indikation Prurigo nodularis entwickelt wurde [30]. Der PAS wurde in einer Studie mit 264 Patienten validiert und zeigt sowohl eine gute Test-Retest- als auch Interrater-Reliabilität [30]. Die Items zur Erhebung der Anzahl der Läsionen zeigen eine hohe Korrelation zueinander. Zudem wurde eine hohe Korrelation zum DLQI gezeigt [30].

#### *Operationalisierung*

Auf Basis der Validierungsstudie [30] wurde der PAS optimiert und zwei Items des PAS 0.9 aufgrund der vergleichsweise geringen Interrater-Reliabilität (Item 3: Art der Verteilung der Läsionen) bzw. vergleichsweise niedrigen Konvergenzvalidität (ehemals Item 6: Größe der Läsionen) nicht in Version 1.0 übernommen. Die in den Studien PRIME und PRIME2 verwendete Version 1.0 besteht somit aus 5 Items, welche die Einschätzung der PN-Läsionen erheben:

- Art der Läsionen:
  - Welche Arten von Läsionen sind sichtbar (Papeln, Knoten, etc.) (Item 1a)
  - Welche Art von Läsionen ist vorherrschend? (Item 1b)
- Geschätzte Anzahl der Läsionen (Item 2)
- Verteilung der Läsionen auf Bereiche des Körpers (Item 3)
- Exakte Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Körperbereich (Item 4)
- Verkrustung/Exkorationen und Abheilung der Läsionen:

- Anteil der Läsionen mit Exkoration/Krusten (Item 5a)
- Anteil der abgeheilten Läsionen (Item 5b)

Alle Items des PAS wurden in der Validierungsstudie separat ausgewertet und validiert [30].

Von Relevanz für die Auswertung im Rahmen von klinischen Studien sind die Items 2, 4 und 5b, da sie zuverlässige Aussagen zum Behandlungserfolg erlauben. Item 2 und 4 beziehen sich auf die Anzahl der Läsionen und Item 5b auf den Anteil der abgeheilten Läsionen. Die Items 1 und 3 der Version 1.0 sind deskriptiver Natur, die Auswertung dieser Items war nicht im SAP der Studien PRIME und PRIME2 präspezifiziert. Item 2 erfasst die Anzahl der Läsionen in definierten Kategorien. Da dies der Fragestellung des IGA-PN-S entspricht, bietet dieses Item keinen zusätzlichen Informationsgehalt und es wird von der Darstellung im Dossier abgesehen.

#### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „PAS“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen in Item 5b des PAS 1.0 zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen in Item 5b des PAS 1.0 zu Woche 24
- Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS 1.0 zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

#### ***EQ-5D-VAS***

##### *Patientenrelevanz und Validität*

Der *European Quality of Life* Fragebogen (EQ-5D) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einer Nutzwertskala sowie einer visuellen Analogskala (VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustands [31]. In einer systematischen Literaturübersicht zur Erhebung des EQ-5D bei Patienten mit Hauterkrankungen wurde die Reliabilität, Validität und Responsivität des EQ-5D als gut befunden [32]. 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. Da die EQ-5D-VAS die Einschätzung des Patienten wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 12.05.2022 bestätigt der G-BA, dass die EQ-5D-VAS als Endpunkt der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann [9].

### *Operationalisierung*

Zur Erhebung des Gesundheitszustandes mithilfe der EQ-5D VAS wurden die Patienten gebeten, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 anzugeben, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die Patienten gaben ihren aktuellen, allgemeinen Gesundheitszustand an, indem sie an entsprechender Stelle auf der Skala ein Kreuz setzten. Als Relevanzschwelle wird im Dossier 15 % der Skalenspannweite der VAS herangezogen, also eine Verbesserung um 15 Punkte [19].

### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS zu Woche 24
- Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

## ***PGIC und PGIS***

### *Patientenrelevanz und Validität*

Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA ein relevanter Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der patientenberichtete Eindruck der Veränderung der Erkrankung und der Schwere der Erkrankung mittels *Patient Global Impression of Change* (PGIC) und *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant zu erachten. Es handelt sich bei PGIC und PGIS um etablierte Instrumente, um die Krankheitsschwere zu erheben, welche vom G-BA in diversen Nutzenbewertungen als geeignet für die Bewertung des Gesundheitszustandes befunden wurden [33, 34].

### *Operationalisierung*

Es handelt sich bei dem PGIC und dem PGIS um patientenberichtete Endpunkte mit einer Frage, welche die Selbsteinschätzung der Krankheitsschwere abfragt. Im PGIC wird die Veränderung der PN seit Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation auf einer 7-Punkte-Skala von “viel besser” bis zu “sehr viel schlechter” angegeben:

0 – Sehr viel besser

1 – Besser

2 – Etwas besser

3 – Keine Veränderung

4 – Etwas schlechter

5 - Schlechter

6 – Sehr viel schlechter

Für den PGIC ist im SAP die Analyse des Anteiles der Patienten mit einem PGIC von 0 (Sehr viel besser) sowie des Anteils der Patienten mit einem PGIC von 0 (sehr viel besser) oder 1 (besser) präspezifiziert. Analog werden im Dossier, zusätzlich zu den präspezifizierten Analysen für die Verbesserung, auch *post hoc*-Analysen der Patienten mit einer Verschlechterung betrachtet – der Anteil der Patienten mit einem PGIC von 6 (sehr viel schlechter) oder 5 (schlechter).

Für den PGIS wird die aktuelle Krankheitsschwere der PN innerhalb der letzten Woche auf einer 4-Punkte-Skala von den Patienten angegeben:

1 – Keine

2 – Mild

3 – Mittelschwer

4 – Schwer

Für den PGIS ist im SAP die Analyse des Anteiles der Patienten mit einem PGIS von 1 (keine) sowie des Anteils der Patienten mit einem PGIS von 1 (keine) oder 2 (mild) präspezifiziert, welche die Erscheinungsfreiheit der Erkrankung darstellen. Diese Analysen werden auch für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier werden die Endpunkte „PGIC“ und „PGIS“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) zu Woche 24
- PGIC zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24

- Veränderung des PGIS zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

## **HADS**

### *Patientenrelevanz und Validität*

Da die PN aufgrund der Einschränkungen der Lebensqualität und des Schlafmangels auch Depressionen und Angstsymptome bewirken kann [3], ist die Erhebung dieser Symptome patientenrelevant. Zur Untersuchung dieser Symptome wird die Erhebung der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) empfohlen [3, 35, 36]; einem validierten und patientenberichteten Instrument zur Beurteilung von Angstzuständen und Depression während der vergangenen Woche. Die HADS ist für dermatologische Indikationen validiert und zeigt hierbei eine gute Konstruktvalidität und interne Konsistenz [37, 38].

### *Operationalisierung*

Die HADS setzt sich aus 2 Subskalen (HADS-A (Angst) und HADS-D (Depression)) mit jeweils 7 Items zusammen, die auf einer 4-Punkte-Skala (0-3) bewertet werden. Ein Wert von 3 gibt hierbei die höchste Angst- oder Depressionsstufe an. Die HADS-Subskalen können jeweils Werte von 0-21 Punkten annehmen, wobei ein höherer Wert einer größeren Belastung in Bezug auf die Angst oder Depressionen entspricht [39, 40]. Ab einem Wert von  $\geq 8$  Punkten liegt eine klinisch relevante Symptomatik in der jeweiligen Subskala vor [41, 42]. Als Relevanzschwelle wird im Dossier in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG [19] 15 % der Skalenspannweite der HADS herangezogen, also eine Verbesserung um 3,15 Punkte für die Subskalen und eine Verbesserung um 6,3 Punkte für den Gesamtscore.

### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „HADS“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 6,3$  Punkten im HADS-Gesamtscore zu Woche 24
- Veränderung der HADS-A zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert
- Veränderung der HADS-D zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert
- Veränderung des HADS-Gesamtscores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *DLQI*

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Die Lebensqualität wird mit dem etablierten und validierten patientenberichteten *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) erhoben, welcher zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen mit dermatologischen Erkrankungen dient. Der DLQI wird vom Patienten selbst berichtet und wurde bereits in mehreren dermatologischen Anwendungsgebieten vom G-BA als patientenrelevant betrachtet [43-45]. Der DLQI zeigt zudem eine gute Korrelation zum Juckreiz bei Patienten mit chronischem Pruritus [46]. Die Validierung und psychometrischen Eigenschaften des DLQI wurden in zahlreichen Studien nachgewiesen und auch in Übersichtsartikeln zusammengefasst [47-52].

#### *Operationalisierung*

Beim DLQI handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen mit 10 Items, welche folgenden 6 Subskalen zugeordnet werden können: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Dabei werden die Items jeweils auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet (0: gar nicht, 1: etwas, 2: stark, 3: sehr stark). Der DLQI-Gesamtscore wird durch Aufsummierung der 10 Items berechnet und kann somit Werte von 0-30 annehmen. Ein höherer Wert zeigt hierbei eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität an [46, 48-53].

Ein Gesamtscore im DLQI von 0 oder 1 entspricht keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität und wird daher als patientenrelevantes Therapieziel erachtet und als Responderanalyse im Dossier dargestellt. Eine Veränderung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite des DLQI entspricht einer Veränderung um  $\geq 4,5$  Punkte und gilt somit als relevante Verbesserung in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG [19].

#### *Darstellung im Dossier*

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „DLQI“ für die Studien PRIME und PRIME2 und die gepoolte Population aus beiden Studien im Rahmen einer IPD-Metaanalyse dargestellt als:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des DLQI um  $\geq 4,5$  Punkten zu Woche 24
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24
- Veränderung des DLQI zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert

## Sicherheit

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. 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 unerwünschtes medizinisches Ereignis.

Als SUE waren Ereignisse definiert, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten,
- mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung endeten,
- einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie darstellten oder
- ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellten (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern)

In den Studienprotokollen sind außerdem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden.

UEs wurden vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bei Visite 1 bis zum Ende der Studie erhoben. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) zusammengefasst. Die Erfassung erkrankungsbezogener Ereignisse wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt (siehe 4.2.5.4).

### *Darstellung im Dossier*

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

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad
- Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch 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 oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
- Schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) (Auftreten bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder 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 oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (deskriptiv)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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.

---

<sup>5</sup> 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.

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

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

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, das die Ergebnisse mehrerer Einzelstudien, die die gleiche Fragestellung bearbeiten, quantitativ zusammenfasst. Dies erhöht die Aussagekraft der Ergebnisse.

### **Eignung der Studien im Anwendungsgebiet für die Meta-Analyse**

Die für die Nutzenbewertung von Dupilumab in der vorliegenden Indikation relevanten Studien PRIME und PRIME2 sind aufgrund des identischen Studiendesigns geeignet, um die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Bei den Studien handelt es sich um Zwillingsstudien: Ein- und Ausschlusskriterien, Intervention in den relevanten Studienarmen (Dupilumab 300 mg Q2W + Hintergrundtherapie), Vergleichsintervention (Placebo + Hintergrundtherapie), erlaubte Begleit- und Notfalltherapie sowie die Operationalisierung der Endpunkte waren für beide Studien identisch definiert. Das Studiendesign und die Studienpopulation der Studien PRIME und PRIME2 werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben.

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

### Methodik der Meta-Analyse

Für beide Studien liegen patientenindividuelle Daten (IPD) vor, weshalb eine einstufige IPD-Meta-Analyse berechnet wird. Dazu werden die Daten beider Studien zu einem Datensatz zusammengefasst und gemeinsam analysiert. Für die Metaanalyse wird der Analysezeitpunkt zu 24 Wochen herangezogen sowie auch die MMRM-Analyse (Mixed Model Repeated Measures) im Studienverlauf (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Es handelt sich bei den beiden Studien um Zwillingsstudien mit erwartbar geringer Heterogenität. Für die Meta-Analyse wurden die Daten auf Patientenebene im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten oder zufälligen Effekten analysiert, indem die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit einging. Es werden die Ergebnisse für eine gepoolte Population für alle zum Analysezeitpunkt von 24 Wochen verfügbaren Daten aus den beiden Studien PRIME und PRIME2 dargestellt.

### Bewertung der Heterogenität

Da es sich bei PRIME und PRIME2 um Zwillingsstudien handelt, ist eine geringe Heterogenität zu erwarten. Im Rahmen der Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten wird der Interaktions-p-Wert zwischen Behandlung und Studie als Heterogenitätsmaß angegeben und die Ergebnisse mittels Forest-Plot dargestellt. Eine Schätzung der Varianz zwischen den Studien in Form der Berechnung des  $I^2$ -Wertes und der Q-Teststatistik wie bei einer klassischen Metaanalyse mit aggregierten Daten wird nicht durchgeführt. Stattdessen wird ein Interaktions-p-Wert angegeben.

#### 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.*

Alle im Studienprotokoll und Statistical Analysis Plan (SAP) als *a priori* geplanten Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt WI-NRS ergaben eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der im Dossier dargestellten Hauptanalyse und bestätigen so die Robustheit der Ergebnisse. Da die Analysen darüber hinaus keine weiteren Informationen liefern, wird von der Darstellung im Dossier abgesehen.

Post-hoc wird zusätzlich die Veränderung im Studienverlauf mittels MMRM analysiert. Auch für diese Sensitivitätsanalyse wurden alle Daten, auch nach Studienabbruch und/oder Einnahme

von verbotener Medikation oder Notfalltherapie, berücksichtigt. Die Veränderung im Studienverlauf mittels MMRM sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse im Studienverlauf werden in diesem Dossier dargestellt.

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse wird eine Sensitivitätsanalyse unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse durchgeführt. Hierfür wird für die Gesamtrate der UE und die Gesamtrate der SUE eine Analyse durchgeführt, bei der die Ereignisse, die dem *Preferred Term* (PT) „Neurodermatitis“ zugeordnet sind, welcher die *Lowest Level Terms* (LLT) „Prurigo nodularis“ und „Prurigo nodularis Schub“ beinhaltet, ausgeschlossen werden.

#### 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.

Im Studienprotokoll wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt sowie deren Trennwerte *a priori* definiert. Den Vorgaben der Dossievorlage folgend, werden die entsprechenden Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet und im Dossier dargestellt. Das im SAP definierte Subgruppenmerkmal Ethnizität (hispanisch/nicht-hispanisch) hat für den deutschen Versorgungskontext keine Relevanz und wird daher nicht dargestellt. Der Zentrums- und Ländereffekt wird durch die Subgruppen Region und Territorium abgedeckt.

Tabelle 4-5 gibt einen Überblick über die im Dossier dargestellten Subgruppenmerkmale und die entsprechenden Subgruppenkategorien.

Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Trennwert
Demographische Merkmale	
Geschlecht	Weiblich Männlich
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Region	Asien Lateinamerika Osteuropa Westliche Länder
Territorium	Nordamerika Europäische Union Rest der Welt
Abstammung	Weiß Schwarz Asiatisch/orientalisch Andere
Gewicht	< 60 kg ≥ 60 kg – < 90 kg ≥ 90 kg
BMI	< 25 ≥ 25 – < 30 ≥ 30

Subgruppenmerkmal	Trennwert
Krankheitsmerkmale	
Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Ja Nein
Atopische Vorgeschichte	Atopisch Nicht-atopisch
Baseline IGA-PN-S	Mittelschwer (3) Schwer (4)
Therapie	
Stabile TCS/TCI-Behandlung	Ja Nein
Antidepressiva Behandlung bei Baseline	Ja Nein

#### 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, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [19].

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 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 Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

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

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).

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

*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.*

Da für die Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zwei direkt vergleichende RCTs vorliegen, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.



### 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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PRIME	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie</li> <li>• Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie</li> </ul>
PRIME2	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie</li> <li>• Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie</li> </ul>

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand 16.01.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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.*

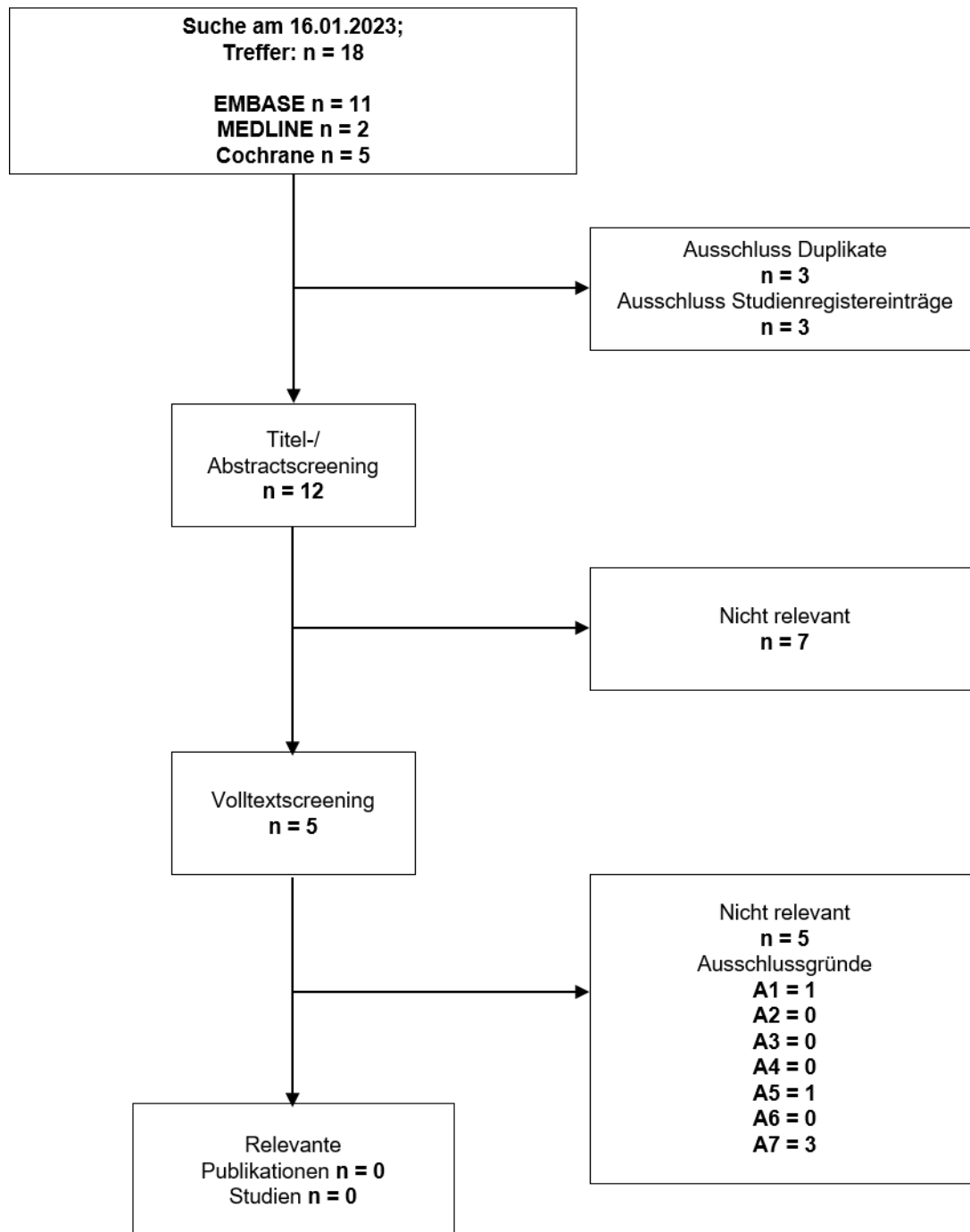


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 16.01.2023 in den Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten und Studienregistereinträgen (werden bereits in der Registersuche berücksichtigt) verblieben 12 Treffer für das Titel-/Abstract-Screening. In diesem wurden 7 als nicht relevant eingestuft, während 5 Publikationen im Volltext geprüft wurden. Im Ergebnis

wurde keine Publikation identifiziert, welche Ergebnisse aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel berichtet.

#### 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 4-6) 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 4-8: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PRIME	NCT04183335 [54] EudraCT 2019-003774-41 [55] WHO ICTRP NCT04183335 [56]	ja	nein	abgeschlossen
PRIME2	NCT04202679 [57] EudraCT 2019-003801-90 [58] WHO ICTRP NCT04202679 [59]	ja	nein	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 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-8 haben den Stand 17.01.2023.

#### 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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Webseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Informationen in Tabelle 4-9 haben den Stand 17.01.2023.

#### 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
PRIME	Ja	Ja	Nein	Ja [60, 61]	[54-56]	Nein
PRIME 2	Ja	Ja	Nein	Ja [62, 63]	[57-59]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
PRIME	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis	Dupilumab: Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (n= 75) Kontrolle: Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (n= 76)	Behandlung: 24 Wochen 12 Wochen Follow-up Datenschnitt Addendum Database: 03.03.2022	58 Studienzentren in Argentinien, China, Frankreich, Japan, Korea, Mexiko, Russland und USA 2019 – 2021	WI-NRS <i>Skin-Pain-NRS</i> <i>Sleep-Quality-NRS</i> IGA-PN-S IGA-PN-A EQ-5D-VAS PAS PGIC PGIS HADS DLQI UE
PRIME2	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis	Dupilumab: Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (n= 78) Kontrolle: Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (n=82)	Behandlung: 24 Wochen 12 Wochen Follow-up Datenschnitt Addendum Database: 20.12.2021	55 Studienzentren in Kanada, Chile, Frankreich, Ungarn, Italien, Portugal, Südkorea, Spanien, Taiwan, UK und USA 2020 - 2021	WI-NRS <i>Skin-Pain-NRS</i> <i>Sleep-Quality-NRS</i> IGA-PN-S IGA-PN-A EQ-5D-VAS PAS PGIC PGIS HADS DLQI UE



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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i>; IGA-PN-A: <i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Activity</i>; IGA-PN-S: <i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Stage</i>; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; RCT: <i>Randomized controlled trial</i>; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>						

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

Studie	Dupilumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PRIME	Initialdosis von 600 mg, dann 300 mg Q2W + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie	Erlaubte Hintergrundtherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCS* + TCI</li> </ul> Notfalltherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stark und sehr stark wirksame TCS + TCI</li> </ul> Obligatorische Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emollienzen</li> </ul>
PRIME2	Initialdosis von 600 mg, dann 300 mg Q2W + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie	Erlaubte Hintergrundtherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCS* + TCI</li> </ul> Notfalltherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stark und sehr stark wirksame TCS + TCI</li> </ul> Obligatorische Basistherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emollienzen</li> </ul>
Q2W: Alle 2 Wochen; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Kortikosteroide *die Auflistung der erlaubten TCS im Rahmen der Hintergrundtherapie ist in Anhang-4G dargestellt und beinhaltet TCS der Klassen I bis III			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=75)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 78)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Demographische und allgemeine Charakteristika</b>						
<b>Alter in n (%)</b>						
18 – 39 Jahre	22 (29,3)	20 (26,3)	42 (27,8)	15 (19,2)	28 (34,1)	43 (26,9)
40 – 64 Jahre	34 (45,3)	41 (53,9)	75 (49,7)	44 (56,4)	45 (54,9)	89 (55,6)
65 - 74 Jahre	14 (18,7)	10 (13,2)	24 (15,9)	16 (20,5)	7 (8,5)	23 (14,4)
≥ 75 Jahre	5 (6,7)	5 (6,6)	10 (6,6)	3 (3,8)	2 (2,4)	5 (3,1)
<b>Alter in Jahren</b>						
MW (SD)	49,2 (17,4)	51,1 (15,8)	50,1 (16,6)	51,0 (15,8)	46,7 (15,2)	48,8 (15,6)
Median	49,0	52,0	51,0	52,5	49,0	50,0
<b>Geschlecht in n (%)</b>						
Männlich	23 (30,7)	28 (36,8)	51 (33,8)	26 (33,3)	31 (37,8)	57 (35,6)
Weiblich	52 (69,3)	48 (63,2)	100 (66,2)	52 (66,7)	51 (62,2)	103 (64,4)
<b>Region in n (%)</b>						
Asien	27 (36,0)	23 (30,3)	50 (33,1)	20 (25,6)	23 (28,0)	43 (26,9)
Lateinamerika	19 (25,3)	22 (28,9)	41 (27,2)	6 (7,7)	8 (9,8)	14 (8,8)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Intervention						
Osteuropa	11 (14,7)	11 (14,5)	22 (14,6)	6 (7,7)	5 (6,1)	11 (6,9)
Westliche Länder	18 (24,0)	20 (26,3)	38 (25,2)	46 (56,1)	46 (56,1)	92 (57,5)
<b>Territorium in n (%)</b>						
Nordamerika	17 (22,7)	18 (23,7)	35 (23,2)	12 (15,4)	14 (17,1)	26 (16,3)
Europäische Union	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,0)	40 (51,3)	37 (45,1)	77 (48,1)
Rest der Welt	57 (76,0)	56 (73,7)	113 (74,8)	26 (33,3)	31 (37,8)	57 (35,6)
<b>Abstammung in n (%)</b>						
Weiß	35 (46,7)	45 (59,2)	80 (53,0)	48 (61,5)	48 (58,5)	96 (60,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	8 (10,7)	3 (3,9)	11 (7,3)	3 (3,8)	5 (6,1)	8 (5,0)
Asiatisch	29 (38,7)	25 (32,9)	54 (35,8)	25 (32,1)	27 (32,9)	52 (32,5)
Japanisch	8 (10,7)	8 (10,5)	16 (10,6)	0	0	0
Indigene Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Amerikanische Ureinwohner oder Alaskas Ureinwohner	3 (4,0)	2 (2,6)	5 (3,3)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Mehrere	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Nicht angegeben	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Ethnizität in n (%)</b>						
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	18 (24,0)	21 (27,6)	39 (25,8)	10 (12,8)	11 (13,4)	21 (13,1)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	57 (76,0)	55 (72,4)	112 (74,2)	68 (87,2)	71 (86,6)	139 (86,9)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=75)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 78)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Gewicht in n (%)</b>						
< 60 kg	15 (20,0)	21 (28,0)	36 (24,0)	18 (23,1)	13 (15,9)	31 (19,4)
≥ 60-<90 kg	46 (61,3)	45 (60,0)	91 (60,7)	47 (60,3)	53 (64,6)	100 (62,5)
≥ 90 kg	14 (18,7)	9 (12,0)	23 (15,3)	13 (16,7)	16 (19,5)	29 (18,1)
<b>Gewicht in kg</b>						
MW (SD)	75,22 (17,26)	71,37 (16,97)	73,30 (17,17)	73,86 (17,50)	75,04 (19,73)	74,47 (18,63)
Median	72,80	69,00	71,00	72,40	70,35	72,15
<b>BMI in n (%)</b>						
< 25	24 (32,0)	37 (49,3)	61 (40,7)	30 (38,5)	33 (41,3)	63 (39,9)
≥ 25-<30	25 (33,3)	22 (29,3)	47 (31,3)	28 (35,9)	29 (36,3)	57 (36,1)
≥ 30	26 (34,7)	16 (21,3)	42 (28,0)	20 (25,6)	18 (22,5)	38 (24,1)
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>						
MW (SD)	28,08 (6,26)	26,43 (5,78)	27,26 (6,07)	26,88 (5,86)	26,98 (5,89)	26,93 (5,86)
Median	27,45	25,22	26,08	26,02	26,06	26,04
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Kortikosteroide						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika und Komorbiditäten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=75)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 78)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Krankheitscharakteristika</b>						
<b>Alter bei Diagnose der PN in Jahren</b>						
MW (SD)	43,9 (18,2)	46,2 (16,2)	45,0 (17,2)	46,1 (16,5)	41,7 (15,3)	43,9 (16,0)
Median	43,0	48,5	46,0	47,0	41,0	45,0
<b>Zeit seit Diagnose der PN in n (%)</b>						
< 3 Jahre	32 (42,7)	37 (48,7)	69 (45,7)	40 (51,3)	40 (48,8)	80 (50,0)
≥ 3 Jahre	43 (57,3)	69 (45,7)	43 (57,3)	38 (48,7)	42 (51,2)	80 (50,0)
<b>Zeit seit Diagnose der PN in Jahren</b>						
MW (SD)	6,01 (7,55)	5,40 (6,21)	5,70 (6,89)	5,36 (6,90)	5,48 (6,97)	5,42 (6,92)
Median	3,33	3,21	3,33	2,83	3,00	2,96
<b>TCS/TCI zu Baseline in n (%)</b>						
Ja	47 (62,7)	45 (59,2)	92 (60,9)	44 (56,4)	46 (56,1)	90 (56,3)
Nein	28 (37,3)	31 (40,8)	59 (39,1)	34 (43,6)	36 (43,9)	70 (43,8)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Antidepressiva zu Baseline in n (%)</b>						
Ja	9 (12,0)	9 (11,8)	18 (11,9)	7 (9,0)	8 (9,8)	15 (9,4)
Nein	66 (88,0)	67 (88,2)	133 (88,1)	71 (91,0)	74 (90,2)	145 (90,6)
<b>Komorbiditäten</b>						
<b>Atopische Vorgeschichte in n (%)</b>						
Atopisch	33 (44,0)	28 (36,8)	61 (40,4)	34 (43,6)	40 (48,8)	74 (46,3)
Nicht-atopisch	42 (56,0)	48 (63,2)	90 (59,6)	44 (56,4)	42 (51,2)	86 (53,8)
<b>Atopische Komorbiditäten in n (%)</b>						
Jegliche atopische Komorbidität	33 (44,0)	28 (36,8)	61 (40,4)	34 (43,6)	40 (48,8)	74 (46,3)
1 atopische Komorbidität	20 (26,7)	15 (19,7)	35 (23,2)	17 (21,8)	31 (37,8)	48 (30,0)
2 atopische Komorbiditäten	10 (13,3)	10 (13,2)	20 (13,2)	12 (15,4)	6 (7,3)	18 (11,3)
≥3 atopische Komorbiditäten	3 (4,0)	3 (3,9)	6 (4,0)	5 (6,4)	3 (3,7)	8 (5,0)
Atopische Dermatitis	7 (9,3)	6 (7,9)	13 (8,6)	13 (16,7)	15 (18,3)	28 (17,5)
aktiv	4 (5,3)	2 (2,6)	6 (4,0)	13 (16,7)	5 (6,1)	7 (4,4)
Allergische Rhinitis	19 (25,3)	16 (21,1)	35 (23,2)	22 (28,2)	18 (22,0)	40 (25,0)
aktiv	19 (25,3)	15 (19,7)	34 (22,5)	20 (25,6)	16 (19,5)	36 (22,5)
Allergische Rhinokonjunktivitis	8 (10,7)	9 (11,8)	17 (11,3)	2 (2,6)	4 (4,9)	6 (3,8)
aktiv	7 (9,3)	8 (10,5)	15 (9,9)	2 (2,6)	3 (3,7)	5 (3,1)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Asthma	13 (17,3)	9 (11,8)	22 (14,6)	13 (16,7)	10 (12,2)	23 (14,4)
aktiv	10 (13,3)	7 (9,2)	17 (11,3)	13 (16,7)	9 (11,0)	22 (13,8)
Lebensmittelallergie	2 (2,7)	4 (5,3)	6 (4,0)	7 (9,0)	5 (6,1)	12 (7,5)
aktiv	2 (2,7)	4 (5,3)	6 (4,0)	7 (9,0)	5 (6,1)	12 (7,5)
Eosinophile Ösophagitis	0	0	0	0	0	0
aktiv	0	0	0	0	0	0
<b>Alle Komorbiditäten nach SOC und PT in n (%)</b>						
<b>Jegliche Komorbiditäten</b>	<b>48 (64,0)</b>	<b>40 (52,6)</b>	<b>88 (58,3)</b>	<b>41 (52,6)</b>	<b>48 (58,5)</b>	<b>89 (55,6)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>1 (0,7)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>3 (3,7)</b>	<b>4 (2,5)</b>
Hepatitis B	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Hepatitis C	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Helicobacter-Gastritis	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
HIV-Infektion	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>3 (2,0)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Brustkrebs	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0



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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Intervention						
Zervixkarzinom	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Neubildung der Lunge bösartig	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Mantelzell-Lymphom	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>10 (6,6)</b>	<b>3 (3,8)</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>4 (2,5)</b>
Eisenmangelanämie	1 (1,3)	4 (5,3)	5 (3,3)	0	0	0
Anämie	3 (4,0)	1 (1,3)	4 (2,6)	3 (3,8)	1 (1,2)	4 (2,5)
Polyzythämie	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>3 (3,9)</b>	<b>5 (3,3)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>3 (3,7)</b>	<b>5 (3,1)</b>
Jahreszeitbedingte Allergie	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)
Atopie	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Tierallergie	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Stauballergie	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Überempfindlichkeit	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>8 (10,7)</b>	<b>10 (13,2)</b>	<b>18 (11,9)</b>	<b>7 (9,0)</b>	<b>8 (9,8)</b>	<b>15 (9,4)</b>
Hypothyreose	7 (9,3)	8 (10,5)	15 (9,9)	7 (9,0)	5 (6,1)	12 (7,5)
Immunthyreoiditis	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	2 (2,4)	2 (1,3)
Raumforderung der Schilddrüse	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Intervention						
Hyperthyroidismus	0	1 (1,3)	1 (0,7)	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>20 (26,7)</b>	<b>12 (15,8)</b>	<b>32 (21,2)</b>	<b>17 (21,8)</b>	<b>21 (25,6)</b>	<b>38 (23,8)</b>
Diabetes mellitus Typ 2	13 (17,3)	5 (6,6)	18 (11,9)	4 (5,1)	7 (8,5)	11 (6,9)
Diabetes mellitus Typ 1	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Hyperlipidämie	5 (6,7)	3 (3,9)	8 (5,3)	3 (3,8)	3 (3,7)	6 (3,8)
Dyslipidämie	4 (5,3)	4 (5,3)	8 (5,3)	4 (5,1)	7 (8,5)	11 (6,9)
Adipositas	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)	5 (6,4)	1 (1,2)	6 (3,8)
Übergewicht	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Hypercholesterinämie	4 (5,3)	0	4 (2,6)	3 (3,8)	4 (4,9)	7 (4,4)
Vitamin B12-Mangel	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Vitamin B6-Mangel	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Hypertriglyzeridämie	1 (1,3)	0	1 (0,7)	2 (2,6)	2 (2,4)	4 (2,5)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>12 (16,0)</b>	<b>10 (13,2)</b>	<b>22 (14,6)</b>	<b>11 (14,1)</b>	<b>13 (15,9)</b>	<b>24 (15,0)</b>
Depression	4 (5,3)	4 (5,3)	8 (5,3)	4 (5,1)	6 (7,3)	10 (6,3)
Endogene Depression	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Perinatale Depression	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Persistierende Depression	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Angst	6 (8,0)	2 (2,6)	8 (5,3)	3 (3,8)	4 (4,9)	7 (4,4)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Intervention						
Angststörung	0	2 (2,6)	2 (1,3)	2 (2,6)	1 (1,2)	3 (1,9)
Schlaflosigkeit	3 (4,0)	3 (3,9)	6 (4,0)	0	0	0
Bipolare Störung	0	0	0	0	2 (2,4)	2 (1,3)
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Anpassungsstörung mit depressiver Verstimmung	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Schizotype Persönlichkeitsstörung	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Schlafstörung	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Posttraumatische Belastungsstörung	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Anorexia nervosa	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Essstörung	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Panikstörung	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>6 (4,0)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,6)</b>
Vaskuläre Enzephalopathie	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Zerebrale Arteriosklerose	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Radikulopathie der Lendenwirbel	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Radikulopathie des Lumbosakralbereichs	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Apoplektischer Insult	0	1 (1,3)	1 (0,7)	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Nervenkompression	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>8 (10,7)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>14 (9,3)</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>6 (3,8)</b>
Akuter Myokardinfarkt	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Angina pectoris	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Angina pectoris instabil	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Myokardinfarkt	1 (1,3)	0	1 (0,7)	3 (3,8)	0	3 (1,9)
Myokardiale Ischämie	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Vorhofflimmern	3 (4,0)	1 (1,3)	4 (2,6)	0	0	0
Vorhofflattern	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Supraventrikuläre Extrasystolen	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Vorhofvergrößerung	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Myokardfibrose	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Akutes Koronarsyndrom	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Koronare Herzerkrankung	0	1 (1,3)	1 (0,7)	2 (2,6)	0	2 (1,3)
Koronararterienverschluss	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Hypertensive Herzerkrankung	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Mitralklappeninsuffizienz	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Mitralklappenprolaps	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Aortenklappensklerose	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Rechtsschenkelblock	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Intervention						
Palpitationen	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Kongestive Kardiomyopathie	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Ischämische Kardiomyopathie	0	0	0	1 (1,3)		1 (0,6)
Herzinsuffizienz chronisch	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Cor pulmonale chronisch	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Trikuspidalklappeninsuffizienz	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Ventrikuläre Extrasystolen	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>22 (29,3)</b>	<b>20 (26,3)</b>	<b>42 (27,8)</b>	<b>10 (12,8)</b>	<b>22 (26,8)</b>	<b>32 (20,0)</b>
Hypertonie	21 (28,0)	19 (25,0)	40 (26,5)	10 (12,8)	20 (24,4)	30 (18,8)
Essenzielle Hypertonie	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	2 (2,4)	2 (1,3)
Tiefe Venenthrombose	1 (1,3)		1 (0,7)	0	0	0
Jugularvenenthrombose	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Phlebitis	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Arteriosklerose der Aorta	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>4 (2,6)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	1 (1,2)	1 (0,6)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>1 (0,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zöliakie	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>3 (4,0)</b>	<b>0</b>	<b>3 (2,0)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>5 (6,1)</b>	<b>7 (4,4)</b>
Steatosis hepatis	3 (4,0)	0	3 (2,0)	1 (1,3)	5 (6,1)	6 (3,8)
Hepatitis	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>9 (12,0)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>15 (9,9)</b>	<b>8 (10,3)</b>	<b>11 (13,4)</b>	<b>19 (11,9)</b>
Ekzem	3 (4,0)	1 (1,3)	4 (2,6)	2 (2,6)	2 (2,4)	4 (2,5)
Neurodermitis	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	2 (2,6)	3 (3,7)	5 (3,1)
Kontaktdermatitis	1 (1,3)	1 (1,3)	4 (2,6)	2 (2,6)	1 (1,2)	3 (1,9)
Dermatitis	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Seborrhoische Dermatitis	1 (1,3)	1 (1,3)	4 (2,6)	0	0	0
Dyshidrotisches Ekzem	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Follikuläres Ekzem	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Intertrigo	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Prurigo	0	1 (1,3)	1 (0,7)	3 (3,8)	2 (2,4)	5 (3,1)
Dermatitis exfoliativa generalisiert	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Psoriasis	1 (1,3)	0	1 (0,7)	2 (2,6)	0	2 (1,3)
Kutane Amyloidose	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Intervention						
Urtikaria	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Mechanische Urtikaria	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Keratosis actinica	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>3 (3,9)</b>	<b>4 (2,6)</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>5 (3,1)</b>
Osteoporose	1 (1,3)	3 (3,9)	4 (2,6)	4 (5,1)	1 (1,2)	5 (3,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>5 (3,3)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,3)</b>
Chronische Nierenerkrankung	4 (5,3)	1 (1,3)	5 (3,3)	2 (2,6)	0	2 (1,3)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Kortikosteroide						

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

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

<b>Studie</b>	<b>PRIME</b>			<b>PRIME2</b>		
Intervention	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Behandlungshistorie</b>						
<b>Jegliche vorangegangene medikamentöse Behandlung für PN</b>	<b>74 (98,7)</b>	<b>76 (100)</b>	<b>150 (99,3)</b>	<b>78 (100)</b>	<b>82 (100)</b>	<b>160 (100)</b>
<b>Topika</b>	<b>74 (98,7)</b>	<b>76 (100)</b>	<b>150 (99,3)</b>	<b>78 (100)</b>	<b>82 (100)</b>	<b>160 (100)</b>
<b>TCS</b>	<b>74 (98,7)</b>	<b>75 (98,7)</b>	<b>149 (98,7)</b>	<b>77 (98,7)</b>	<b>80 (97,6)</b>	<b>157 (98,1)</b>
Clobetasolpropionat	17 (22,7)	17 (22,4)	34 (22,5)	31 (39,7)	28 (34,1)	59 (36,9)
Mometasonfuroat	16 (21,3)	17 (22,4)	33 (21,9)	16 (20,5)	21 (25,6)	37 (23,1)
Clobetasol	16 (21,3)	11 (14,5)	27 (17,9)	7 (9,0)	14 (17,1)	21 (13,1)
Hydrocortisonbutyrat	11 (14,7)	9 (11,8)	20 (13,2)	3 (3,8)	3 (3,7)	6 (3,8)
Triamcinolon	11 (14,7)	8 (10,5)	19 (12,6)	2 (2,6)	6 (7,3)	8 (5,0)
Betamethasondipropionat	4 (5,3)	10 (13,2)	14 (9,3)	17 (21,8)	11 (13,4)	28 (17,5)
Hydrocortison	8 (10,7)	6 (7,9)	14 (9,3)	3 (3,8)	3 (3,7)	6 (3,8)
Methylprednisolonaceponat	8 (10,7)	6 (7,9)	14 (9,3)	9 (11,5)	11 (13,4)	20 (12,5)
Fludroxycortid	6 (8,0)	7 (9,2)	13 (8,6)	0	0	0
Betamethasonvalerat	7 (9,3)	5 (6,6)	12 (7,9)	9 (11,5)	10 (12,2)	19 (11,9)
Betamethasonbutyratpropionat	6 (8,0)	5 (6,6)	11 (7,3)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Fluocinolonacetonid	4 (5,3)	7 (9,2)	11 (7,3)	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)



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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Halometason	5 (6,7)	6 (7,9)	11 (7,3)	0	0	0
Triamcinolonacetamid	5 (6,7)	5 (6,6)	10 (6,6)	4 (5,1)	4 (4,9)	8 (5,0)
Desoximetason	3 (4,0)	6 (7,9)	9 (6,0)	5 (6,4)	4 (4,9)	9 (5,6)
Diflorasondiacetat	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)	0	0	0
Mometason	3 (4,0)	2 (2,6)	5 (3,3)	5 (6,4)	2 (2,4)	7 (4,4)
Betamethason	1 (1,3)	3 (3,9)	4 (2,6)	4 (5,1)	6 (7,3)	10 (6,3)
Fluocinonid	1 (1,3)	3 (3,9)	4 (2,6)	7 (9,0)	3 (3,7)	10 (6,3)
Halcinonid	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	0	0
Hydrocortisonacetat	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	2 (2,6)	3 (3,7)	5 (3,1)
Prednisolonvaleroacetat	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	0	0
Beclometasondipropionat	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,0)	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Dexamethasonpropionat	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,0)	0	0	0
Diflucortolonvalerat	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,0)	3 (3,8)	4 (4,9)	7 (4,4)
Clobetasonbutyrat	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Desonid	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	2 (2,6)	3 (3,7)	5 (3,1)
Dexamethason natriumphosphat	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Difluprednat	0	2 (2,6)	2 (1,3)	0	0	0
Fluticason	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Fluticasonpropionat	2 (2,7)	0	2 (1,3)	2 (2,6)	0	2 (1,3)
Methylprednisolon	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Alclometasondipropionat	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Amcinonid	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Beclometason	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Dexamethasonvalerat	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Prednicarbat	0	1 (1,3)	1 (0,7)	3 (3,8)	3 (3,7)	6 (3,8)
Ulobetasol	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Dexamethasonacetat	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Diflucortolon	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Hydrocortisonaceponat	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Hydrocortisonvalerat	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Methylprednisolonacetat	0	0	0	0	2 (2,4)	2 (1,3)
Mometasonfuroat; Salicylsäure	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Ulobetasolpropionat	0	0	0	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)
<b>TCI</b>	<b>9 (12,0)</b>	<b>12 (15,8)</b>	<b>21 (13,9)</b>	<b>6 (7,7)</b>	<b>8 (9,8)</b>	<b>14 (8,8)</b>
Tacrolimus-Monohydrat	5 (6,7)	8 (10,5)	13 (8,6)	2 (2,6)	6 (7,3)	8 (5,0)
Pimecrolimus	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	3 (3,8)	1 (1,2)	4 (2,5)
Tacrolimus	3 (4,0)	3 (3,9)	6 (4,0)	2 (2,6)	2 (2,4)	4 (2,5)
<b>Anästhetikum</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,3)</b>	<b>5 (6,4)</b>	<b>5 (6,1)</b>	<b>10 (6,3)</b>

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Lidocain hydrochlorid	1 (1,3)	0	1 (0,7)	4 (5,1)	3 (3,7)	7 (4,4)
Benzocain; Chlorphenaminmaleat	0	0	0	0	2 (2,4)	2 (1,3)
Camphor; Chlorphenaminmaleat; Hexachlorophen; Lidocainhydrochlorid; Menthol; Methylsalicylat	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Menthol; Pramocainhydrochlorid	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
<b>Antibiotika</b>	<b>5 (6,7)</b>	<b>6 (7,9)</b>	<b>11 (7,3)</b>	<b>6 (7,7)</b>	<b>4 (4,9)</b>	<b>10 (6,3)</b>
Mupirocin	3 (4,0)	2 (2,6)	5 (3,3)	2 (2,6)	2 (2,4)	4 (2,5)
Tetracyclinhydrochlorid	0	0	0	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)
Fusidinsäure	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,0)	2 (2,6)	0	2 (1,3)
Gentamicinsulfat	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Nadifloxacin	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Ozenoxacin	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Silbersulfadiazin	1 (1,3)	0	1 (0,7)	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Antihistaminika</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>6 (4,0)</b>	<b>3 (3,8)</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>5 (3,1)</b>
Diphenhydramin	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	0	0
Chlorphenaminmaleat	0	0	0	3 (3,8)	2 (2,4)	5 (3,1)
Dimetindenmaleat	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Epinastinhydrochlorid	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
<b>Antimykotika</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,7)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>3 (1,9)</b>
Selensulfid	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Ciclopirox-Olamin	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Clotrimazol	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Efinaconazol	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Vitamin-D-Analoga</b>	<b>3 (4,0)</b>	<b>4 (5,3)</b>	<b>7 (4,6)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,6)</b>
Maxacalcitol	2 (2,7)	4 (5,3)	6 (4,0)	0	0	0
Calcipotriol	1 (1,3)	0	1 (0,7)	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Nicht-steroidale Immunsuppressiva</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Ciclosporin	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
<b>Andere (Top 5 in einer der Studien)</b>	<b>63 (84,0)</b>	<b>68 (89,5)</b>	<b>131 (86,8)</b>	<b>59 (75,6)</b>	<b>64 (78,0)</b>	<b>123 (76,9)</b>
Emollienzien und Schutzcremes	25 (33,3)	22 (28,9)	47 (31,1)	16 (20,5)	16 (19,5)	32 (20,0)
Urea	10 (13,3)	5 (6,6)	15 (9,9)	5 (6,4)	8 (9,8)	13 (8,1)
Weiße Vaseline	6 (8,0)	5 (6,6)	11 (7,3)	0	0	0
Allantoin; Retinolpalmitat; Tocopherylacetat	3 (4,0)	7 (9,2)	10 (6,6)	0	0	0
Ceramide	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)	6 (7,7)	4 (4,9)	10 (6,3)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Glycerol; flüssiges Paraffin; weiße Vaseline	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)	4 (5,1)	5 (6,1)	9 (5,6)
Dexpanthenol	6 (8,0)	2 (2,6)	8 (5,3)	0	0	0
Avena sativa	0	3 (3,9)	3 (2,0)	3 (3,8)	3 (3,7)	6 (3,8)
<b>SYSTEMTHERAPEUTIKA</b>	<b>53 (70,7)</b>	<b>52 (68,4)</b>	<b>105 (69,5)</b>	<b>49 (62,8)</b>	<b>52 (63,4)</b>	<b>101 (63,1)</b>
<b>Antihistaminika</b>	<b>45 (60,0)</b>	<b>44 (57,9)</b>	<b>89 (58,9)</b>	<b>36 (46,2)</b>	<b>40 (48,8)</b>	<b>76 (47,5)</b>
Cetirizinhydrochlorid	9 (12,0)	8 (10,5)	17 (11,3)	0	0	0
Levocetirizin	10 (13,3)	6 (7,9)	16 (10,6)	10 (12,8)	8 (9,8)	18 (11,3)
Loratadin	8 (10,7)	8 (10,5)	16 (10,6)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Desloratadin	8 (10,7)	6 (7,9)	14 (9,3)	0	4 (4,9)	4 (2,5)
Hydroxyzin	8 (10,7)	5 (6,6)	13 (8,6)	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)
Levocetirizindihydrochlorid	7 (9,3)	6 (7,9)	13 (8,6)	1 (1,3)	3 (3,7)	4 (2,5)
Olopatadinhydrochlorid	4 (5,3)	9 (11,8)	13 (8,6)	3 (3,8)	1 (1,2)	4 (2,5)
Ebastin	7 (9,3)	5 (6,6)	12 (7,9)	2 (2,6)	4 (4,9)	6 (3,8)
Bilastin	7 (9,3)	4 (5,3)	11 (7,3)	5 (6,4)	5 (6,1)	10 (6,3)
Bepotastinbesilat	4 (5,3)	6 (7,9)	10 (6,6)	6 (7,7)	1 (1,2)	7 (4,4)
Epinastinhydrochlorid	6 (8,0)	4 (5,3)	10 (6,6)	2 (2,6)	6 (7,3)	8 (5,0)
Fexofenadinhydrochlorid	6 (8,0)	4 (5,3)	10 (6,6)	3 (3,8)	7 (8,5)	10 (6,3)
Hydroxyzinhydrochlorid	5 (6,7)	5 (6,6)	10 (6,6)	9 (11,5)	11 (13,4)	20 (12,5)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Cetirizin	6 (8,0)	3 (3,9)	9 (6,0)	3 (3,8)	2 (2,4)	5 (3,1)
Fexofenadin	3 (4,0)	5 (6,6)	8 (5,3)	0	0	0
Rupatadinfumarat	2 (2,7)	5 (6,6)	7 (4,6)	2 (2,6)	2 (2,4)	4 (2,5)
Chloropyraminhydrochlorid	4 (5,3)	2 (2,6)	6 (4,0)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Chlorphenaminmaleat	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)
Clemastinfumarat	3 (4,0)	1 (1,3)	4 (2,6)	0	0	0
Desloratadincitrat-disodium	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	0	0
Azelastinhydrochlorid	2 (2,7)	0	2 (1,3)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Clemastin	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Hydroxyzinembonat	0	2 (2,6)	2 (1,3)	0	0	0
Olopatadin	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Oxatomid	2 (2,7)	0	2 (1,3)	0	0	0
Acrivastin	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Antihistamine	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Diphenhydramin	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Emedastinfumarat	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Homochlorcyclizinhydrochlorid	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Mebhydrolin	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Mequitazin	0	1 (1,3)	1 (0,7)	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Nizatidin	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Piprinhydrinat	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Buclizinhydrochlorid	0	0	0	4 (5,1)	3 (3,7)	7 (4,4)
Chlorphenamin	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Cyproheptadinhydrochlorid	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Dexchlorpheniraminmaleat	0	0	0	0	3 (3,7)	3 (1,9)
Esomeprazol-Magnesium	0	0	0	1 (1,3)	3 (3,7)	4 (2,5)
Famotidin	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Ketotifen	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Rupatadin	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Nicht-steroidale Immunsuppressiva</b>	<b>16 (21,3)</b>	<b>10 (13,2)</b>	<b>26 (17,2)</b>	<b>20 (25,6)</b>	<b>18 (22,0)</b>	<b>38 (23,8)</b>
Ciclosporin	7 (9,3)	6 (7,9)	13 (8,6)	10 (12,8)	9 (11,0)	19 (11,9)
Methotrexat	6 (8,0)	2 (2,6)	8 (5,3)	8 (10,3)	11 (13,4)	19 (11,9)
Azathioprin	0	0	0	2 (2,6)	3 (3,7)	5 (3,1)
Thalidomid	5 (6,7)	2 (2,6)	7 (4,6)	3 (3,8)	1 (1,2)	4 (2,5)
Methotrexat-Natrium	0	0	0	3 (3,8)	0	3 (1,9)
Mycophenolatmofetil	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Hydroxychloroquinsulfat	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
<b>Systemische Kortikosteroide</b>	<b>17 (22,7)</b>	<b>13 (17,1)</b>	<b>30 (19,9)</b>	<b>9 (11,5)</b>	<b>15 (18,3)</b>	<b>24 (15,0)</b>

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Prednisolon	5 (6,7)	2 (2,6)	7 (4,6)	2 (2,6)	5 (6,1)	7 (4,4)
Prednison	4 (5,3)	0	4 (2,6)	1 (1,3)	6 (7,3)	7 (4,4)
Betamethason	0	0	0	0	3 (3,7)	3 (1,9)
Betamethasonvalerat	2 (2,6)	1 (1,3)	3 (2,0)	0	0	0
Betamethasondipropionat; Betamethasonnatriumsulfat	3 (4,0)	2 (2,6)	5 (3,3)	0	0	0
Kortikosteroid (nicht spezifiziert)	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Deflazacort	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Dexamethasonnatriumsulfat	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Triamcinolonacetamid	3 (4,0)	2 (2,6)	5 (3,3)	2 (2,6)	0	2 (1,3)
Dexamethason	3 (4,0)	2 (2,6)	5 (3,3)	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Meprednison	0	3 (3,9)	3 (2,0)	0	0	0
Methylprednisolon	3 (4,0)	1 (1,3)	4 (2,6)	4 (5,1)	5 (6,1)	9 (5,6)
Prednisolonacetat	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Triamcinolon	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Antidepressiva</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>3 (2,0)</b>	<b>10 (12,8)</b>	<b>13 (15,9)</b>	<b>23 (14,4)</b>
Doxepinhydrochlorid	0	0	0	5 (6,4)	4 (4,9)	9 (5,6)
Pregabalin	0	0	0	1 (1,3)	5 (6,1)	6 (3,8)
Amitriptylinhydrochlorid	0	0	0	2 (2,6)	1 (1,2)	3 (1,9)



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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Doxepin	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Sertralin	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Duloxetin	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Escitalopram	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Fluoxetin	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Paroxetin	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Tandospironecitrat	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
<b>Antibiotika</b>	<b>8 (10,7)</b>	<b>9 (11,8)</b>	<b>17 (11,3)</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>7 (8,5)</b>	<b>11 (6,9)</b>
Roxithromycin	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	2 (2,6)	4 (4,9)	6 (3,8)
Doxycyclinhydrochlorid	0	0	0	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)
Cefalexin	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Minocyclinhydrochlorid	0	2 (2,6)	2 (1,3)	0	0	0
Ampicillin-Natrium; Sulbactam-Natrium	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Cefaclor	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Cefazolin-Natrium	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Clarithromycin	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Doxycyclinhydrochlorid	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Doxycyclinmonohydra	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Erythromycin	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Josamycin	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Minocycline	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Cefditoren-Pivoxil	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Ceftriaxone-Natrium	1 (1,3)	2 (2,6)	3 (2,0)	0	0	0
Cefpodoxime-Proxetil	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Opioidrezeptorantagonisten</b>	<b>2 (2,7)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>4 (2,6)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>3 (1,9)</b>
Naltrexon	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)
Nalbuphin	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Serlopitant	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	0	0
<b>Antipsychotika</b>	0	0	0	<b>1 (1,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,6)</b>
Risperidon	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Anxiolytika</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,7)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Alprazolam	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Clonazepam	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Gabapentinoide</b>	<b>5 (6,7)</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>7 (4,6)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Gabapentin	4 (5,3)	1 (1,3)	5 (3,3)	0	1 (1,2)	1 (0,6)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 78)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfallthera- pie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Pregabalin	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)	0	0	0
<b>Andere (Top 5 in einer der Studien)</b>	<b>17 (22,7)</b>	<b>18 (23,7)</b>	<b>35 (23,2)</b>	<b>7 (9,0)</b>	<b>5 (6,1)</b>	<b>12 (7,5)</b>
Natriumthiosulfat	5 (6,7)	5 (6,6)	10 (6,6)	0	0	0
Natriumchlorid	3 (4,0)	5 (6,6)	8 (5,3)	0	0	0
DL-Methionin; Glycin; Glycyrrhizinsäure, Ammoniumsalz	2 (2,7)	4 (5,3)	6 (4,0)	0	0	0
Ketotifenfumarat	3 (4,0)	3 (3,9)	6 (4,0)	0	0	0
Calciumgluconat	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,6)	0	0	0
Acitretin	0	0	0	2 (2,6)	2 (2,4)	4 (2,5)
Acetylcystein	0	1 (1,3)	1 (0,7)	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Benexathydrochlorid	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Flupirtinmaleat	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Flurbiprofen	0	0	0	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Jegliche nicht-medikamentöse Behandlung</b>	<b>11 (14,7)</b>	<b>7 (9,2)</b>	<b>18 (11,9)</b>	<b>14 (17,9)</b>	<b>11 (13,4)</b>	<b>25 (15,6)</b>
Intraläsionale Steroidinjektion	8 (10,7)	1 (1,3)	9 (6,0)	7 (9,0)	3 (3,7)	10 (6,3)
Triamcinolonacetonid	5 (6,7)	0	5 (3,3)	4 (5,1)	2 (2,4)	6 (3,8)
Methylprednisolonacetat	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,3)

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

Studie	PRIME			PRIME2		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=75)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N=76)	Gesamt (N=151)	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 78)	Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie (N = 82)	Gesamt (N = 160)
Betamethasondipropionat; Betamethasonnatriumphosphat	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Betamethasondipropionat	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Kortikosteroid (nicht weiter spezifiziert)	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Triamcinolon	0	0	0	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Triamcinolonacetonidacetat	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Phototherapie	3 (4,0)	5 (6,6)	8 (5,3)	9 (11,5)	8 (9,8)	17 (10,6)
Kryotherapie	0	1 (1,3)	1 (0,7)	0	0	0
Andere	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0
Melaleuca Alternifolia Öl	1 (1,3)	0	1 (0,7)	0	0	0

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Kortikosteroide

*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**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, welche für eine systemische Therapie in Betracht kommen, werden die beiden direkt vergleichenden RCTs PRIME und PRIME2 herangezogen. Diese beiden Studien wurden, wie im folgenden Abschnitt beschrieben, analog geplant und durchgeführt.

##### ***Studiendesign***

Die Studien PRIME und PRIME2 sind randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multi-zentrische Phase-III-Studien mit zwei Studienarmen. Ziel der Studien war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Dupilumab einmal alle zwei Wochen (Q2W) im Vergleich zu einer patientenindividuellen Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis zu untersuchen. Die Studien umfassten folgende Studienarme:

A: Dupilumab 300 mg Q2W + patientenindividuelle Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie

B: Placebo + patientenindividuelle Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie

Als Hintergrundtherapie müssen die Patienten ein tägliches Regime von Emollients während der gesamten Studiendauer inklusive der Nachbeobachtungszeit beibehalten. Hierbei sollen die Emollients 1-2 mal täglich genutzt werden. Eine bereits zum Screening stabil eingestellte Behandlung mit TCS (die Auflistung der erlaubten TCS im Rahmen der Hintergrundtherapie ist in Anhang-4G dargestellt und beinhaltet TCS der Klassen I bis III) oder TCI kann als Hintergrundmedikation beibehalten werden.

##### ***Studiendauer***

An eine 24-wöchige randomisierte Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Follow-up-Phase an. Die Studie PRIME fand im Zeitraum von 2019 bis 2021 und die Studie PRIME2 im Zeitraum von 2020 – 2021 statt.

### ***Studienpopulation***

In die Studien wurden erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (mindestens 20 Läsionen) eingeschlossen. Die Einschlusskriterien sahen vor, dass Patienten eine fehlgeschlagene Therapie mit topischen Kortikosteroiden der Klassen II bis IV hatten oder für diese nicht geeignet waren.

### ***PRIME***

Insgesamt wurden 151 Patienten randomisiert; 75 Patienten waren im Dupilumab-Arm und 76 Patienten im Kontrollarm. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Baseline-Charakteristika atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), fest eingestellte TCS/TCI-Behandlung (ja oder nein) und Ländercode bzw. Territorium. Die demographischen Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der Patienten im Dupilumab- und Kontrollarm lag bei 49,2 bzw. 51,1 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten war mit 69,3 % im Dupilumab- und 63,2 % im Kontrollarm weiblich. Dies bestätigt die in der Literatur beschriebene höhere Prävalenz bei Frauen mit Prurigo nodularis [64].

Die Studie PRIME bestätigte eine hohe Assoziation der Prurigo nodularis mit Komorbiditäten. In der Studie traten atopische sowie nicht-atopische Komorbiditäten auf. Unter den atopischen Komorbiditäten traten atopische Dermatitis (9,3 % im Dupilumab- und 7,9 % im Kontrollarm), allergische Rhinitis (25,3 % im Dupilumab- und 21,1 % im Kontrollarm), allergische Rhinokonjunktivitis (10,7 % im Dupilumab- und 11,8 % im Kontrollarm), Asthma (17,3 % im Dupilumab- und 11,8 % im Kontrollarm) und Lebensmittelallergie (2,7 % im Dupilumab- und 5,3 % im Kontrollarm) auf. Insgesamt 13,2% der Patienten wiesen zwei atopische Komorbiditäten auf und 4,0 % der Patienten sogar drei.

Unter den Nicht-atopischen Komorbiditäten traten am häufigsten Gefäßerkrankungen (29,3 % im Dupilumab- und 26,3 % im Kontrollarm), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (26,7 % im Dupilumab- und 15,8 % im Kontrollarm), psychiatrische Erkrankungen (16,0 % im Dupilumab- und 13,2 % im Kontrollarm), endokrine Erkrankungen (10,7 % im Dupilumab- und 13,2 % im Kontrollarm) und Herzerkrankungen (10,7 % im Dupilumab und 7,9 % im Kontrollarm) auf. Der Anteil von Patienten mit Komorbiditäten war in beiden Studienarmen ausgeglichen.

Im Dupilumab-Arm hatten bereits 98,7 % der Patienten eine vorangegangene medikamentöse Behandlung für die PN erhalten, 100 % im Kontrollarm. Insgesamt 99,3 % der Patienten wurden bereits mit topischen Therapieoptionen behandelt, darunter vor allem TCS (98,7 % im Dupilumab- und 98,7 % im Kontrollarm), TCI (12,0 % im Dupilumab- und 15,8 % im Kontrollarm) und Antibiotika (6,7 % im Dupilumab- und 7,9 % im Kontrollarm). Insgesamt 69,5 % der Patienten wurden bereits mit systemischen Therapieoptionen behandelt, darunter vor allem Antihistaminika (60,0 % im Dupilumab- und 57,9 % im Kontrollarm), nicht-steroidale Immunsuppressiva (21,3 % im Dupilumab- und 13,2 % im Kontrollarm), systemische Kortikosteroide (22,7 % im Dupilumab- und 17,1 % im Kontrollarm) und

Antibiotika (10,7 % im Dupilumab- und 11,8% im Kontrollarm). Der Anteil von Patienten mit Vorbehandlungen war in beiden Studienarmen ausgeglichen.

### *PRIME2*

Insgesamt wurden 160 Patienten randomisiert, 78 Patienten waren im Dupilumab-Arm und 82 Patienten im Kontrollarm. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Baseline-Charakteristika atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), fest eingestellte TCS/TCI-Behandlung (ja oder nein) und Ländercode bzw. Territorium. Die demographischen Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der Patienten im Dupilumab- und Kontrollarm lag bei 51,0 bzw. 46,7 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten war mit 66,7 % im Dupilumab- und 62,2 % im Kontrollarm weiblich. Dies bestätigt die in der Literatur beschriebene höhere Prävalenz der Prurigo nodularis bei Frauen [64].

Die Studie PRIME2 bestätigte eine hohe Assoziation der Prurigo nodularis mit Komorbiditäten. Es traten atopische sowie nicht-atopische Komorbiditäten auf. Unter den atopischen Komorbiditäten traten atopische Dermatitis (16,7 % im Dupilumab und 18,3 % im Kontrollarm), allergische Rhinitis (28,2 % im Dupilumab- und 22,0 % im Kontrollarm), allergische Rhinokonjunktivitis (2,6 % im Dupilumab- und 4,9 % im Kontrollarm), Asthma (16,7 % im Dupilumab- und 12,2 % im Kontrollarm) und Lebensmittelallergie (9,0 % im Dupilumab- und 6,1 % im Kontrollarm) auf. Insgesamt 11,3 % der Patienten wiesen zwei atopische Komorbiditäten auf und 5,0 % der Patienten sogar drei.

Unter den nicht-atopischen Komorbiditäten traten am häufigsten Gefäßerkrankungen (12,8 % im Dupilumab- und 26,8 % im Kontrollarm), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (21,8 % im Dupilumab- und 25,6 % im Kontrollarm), psychiatrische Erkrankungen (14,1 % im Dupilumab- und 15,9 % im Kontrollarm), endokrine Erkrankungen (9,0 % im Dupilumab- und 9,8 % im Kontrollarm) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (10,3 % im Dupilumab- und 13,4 % im Kontrollarm) auf. Der Anteil von Patienten mit Komorbiditäten war in beiden Studienarmen ausgeglichen.

In beiden Studienarmen hatten bereits 100 % der Patienten eine vorangegangene medikamentöse Behandlung für die PN erhalten. Insgesamt 100 % der Patienten wurden bereits mit topischen Therapieoptionen behandelt, darunter vor allem TCS (98,7 % im Dupilumab und 97,6 % im Kontrollarm), TCI (7,7 % im Dupilumab und 9,8 % im Kontrollarm), Antibiotika (7,7 % im Dupilumab und 4,9 % im Kontrollarm) und Anästhetika (6,4 % im Dupilumab und 6,1 % im Kontrollarm). Insgesamt 63,1 % der Patienten wurden bereits mit systemischen Therapieoptionen behandelt, darunter vor allem Antihistaminika (46,2 % im Dupilumab und 48,8 % im Kontrollarm), nicht-steroidale Immunsuppressiva (25,6 % im Dupilumab und 22 % im Kontrollarm), systemische Kortikosteroide (11,5 % im Dupilumab und 18,3 % im Kontrollarm) und Antidepressiva (12,8 % im Dupilumab und 15,9% im Kontrollarm). Der Anteil von Patienten mit Vorbehandlungen war in beiden Studienarmen ausgeglichen.

## **Behandlung**

### *Begleitmedikation*

Die Patienten mussten ein tägliches Regime von Emollients während der gesamten Studiendauer inklusive der Nachbeobachtungszeit beibehalten. Hierbei sollten die Emollients 1-2 mal täglich genutzt werden.

Eine bereits zum Screening stabil eingestellte Behandlung mit TCS (die Auflistung der erlaubten TCS im Rahmen der Hintergrundtherapie ist in Anhang-4G dargestellt und beinhaltet TCS der Klassen I bis III) oder TCI konnte als Hintergrundmedikation beibehalten werden.

### *Interventionsgruppe*

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle zwei Wochen (Q2W) eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab subkutan. Zudem erhielten die Patienten eine wie oben definierte patientenindividuelle Begleitmedikation. Die Patienten wurden von Woche 0 bis Woche 24 behandelt.

### *Kontrollgruppe*

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 24 alle zwei Wochen eine Injektion ohne Wirkstoff subkutan (Placebo). Zudem erhielten die Patienten eine wie oben definierte patientenindividuelle Begleitmedikation.

### *Notfalltherapie*

Bei einem Eskalationsbedarf während der Studie konnte der Studienarzt eine der folgenden Notfalltherapien in Betracht ziehen:

- Stark und sehr stark wirksame TCS
- TCI, sofern die Patienten nicht bereits zu Studienbeginn TCI als Hintergrundtherapie erhielten.

Falls möglich, sollte der Einsatz der Notfalltherapie auf 14 Tage nach Beginn der Studienmedikation verschoben werden.

### *Endpunkte*

Das primäre Zielkriterium der Studien waren der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von  $\geq 4$  Punkten zu Woche 24 (PRIME) bzw. Woche 12 (PRIME2). Sekundäre und explorative Zielkriterien waren krankheitsspezifische Symptome (*Skin-Pain-NRS*, *Sleep-Quality-NRS*; HADS) und die Erhebung der Krankheitsschwere (IGA-PN-S/A, PGIS/PGIC, EQ-5D, PAS) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) der Patienten.

## **Vergleich der Studien PRIME und PRIME2**

Die beiden doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien PRIME und PRIME2 wurden analog geplant und durchgeführt. Die Studien unterscheiden sich leicht in den beteiligten Ländern und dem Zeitraum der Durchführung. Zudem war als primäres



Zielkriterium die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in der Studie PRIME nach 24 Wochen und in PRIME2 nach 12 Wochen definiert. In beiden Studien wurde der Endpunkt jedoch auch zum jeweils anderen Zeitpunkt als sekundäres Zielkriterium erhoben. Für beide Studien liegen also Daten zum gleichen Auswertungszeitpunkt vor, die für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse herangezogen werden. Die Anzahl der randomisierten Patienten pro Studienarm ist mit  $N = 75$  (Dupilumab) und  $N = 76$  (Kontrolle) in PRIME und  $N = 78$  (Dupilumab) und  $N = 82$  (Kontrolle) in PRIME2 ebenfalls vergleichbar. Auch die Notfalltherapieoptionen (stark- bis sehr stark wirksame TCS oder TCI, sofern die Patienten nicht bereits zu Studienbeginn TCI als Hintergrundtherapie erhielten.) sowie die Vorgaben zur Weiterführung/Abbruch der Studienmedikation im Falle des Erhalts von Notfalltherapie oder per Studienprotokoll untersagter Medikation waren in den Studienprotokollen wortgleich definiert. Die patientenrelevanten Endpunkte waren identisch definiert und operationalisiert.

In beiden Studien wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, welche für eine systemische Therapie geeignet sind, anhand derselben Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen und randomisiert. Auch die Stratifizierung der Randomisierung erfolgte anhand derselben Baseline-Charakteristika. Die Baseline-Charakteristika hinsichtlich demographischer Merkmale, medizinischer Vorgeschichte der PN und Begleiterkrankungen sowie Krankheitscharakteristika der PN zu Baseline sind zwischen den Studien vergleichbar.

#### **4.3.1.2.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studien PRIME und PRIME2 wurden jeweils in über 50 Studienzentren weltweit durchgeführt. Der Versorgungsstandard für Patienten mit PN und die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung von PN sind international vergleichbar. Die Expertise auf diesem Indikationsgebiet wird durch eine internationale, in engem Austausch stehende Gruppe von Experten, die auch maßgeblich an der Ausarbeitung deutscher, europäischer und internationaler Leitlinien beteiligt sind, geprägt.

Die Studienpopulation ist hinsichtlich ihrer Krankheitsgeschichte und Vorbehandlungen mit der Zielpopulation im Anwendungsgebiet vergleichbar. Es gibt keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Es kann daher von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

Tabelle 4-16: 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			
PRIME	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
PRIME2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte und doppelblinde kontrollierte Studien. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Daher ist das Verzerrungspotential der Studien PRIME und PRIME2 als niedrig einzustufen.

#### 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	PRIME	PRIME2	Gepoolte Population
<b>Mortalität</b>			
Todesfälle	ja <sup>1</sup>	ja <sup>1</sup>	ja <sup>1</sup>
<b>Morbidität</b>			
WI-NRS	ja	ja	ja
Skin-Pain-NRS	ja	ja	ja
Sleep-Quality-NRS	ja	ja	ja
EQ-5D-VAS	ja	ja	ja
PGIC	ja	ja	ja
PGIS	ja	ja	ja
PAS	ja	ja	ja

IGA-PN-S	ja	ja	ja
IGA-PN-A	ja	ja	ja
HADS	ja	ja	ja
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
DLQI	ja	ja	ja
<b>Sicherheit</b>			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	ja	ja	ja
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	ja	ja	ja
UE nach SOC und PT	ja	ja	ja
AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i> ; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; IGA-PN-A: <i>Investigator Global Assessment of Prurigo nodularis Activity</i> ; IGA-PN-S: <i>Investigator Global Assessment of Prurigo nodularis Stage</i> ; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i> ; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i> ; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i>			

#### 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  $\geq 3$ ) 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 – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PRIME	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen). Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Safety-Population.
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

*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 4-19: 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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

Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es traten keine Todesfälle in den Studien PRIME und PRIME2 auf.

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

**4.3.1.3.1.2 Morbidität: WI-NRS – RCT**

Tabelle 4-20: Operationalisierung der WI-NRS

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Die <i>Worst-Itch</i>-NRS (WI-NRS) ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung des Juckempfindens bei Pruritus-assoziierten Hauterkrankungen, welches aus einem Item besteht. In diesem Item sollen die Patienten die maximale Stärke des Juckempfindens innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-Punkte-Skala von 0 (kein Juckempfinden) bis 10 (schlimmstmögliches Juckempfinden) bewerten. Die Bewertung wird einmal täglich im eDiary vorgenommen und die Analyse als Durchschnitt über die jeweils vergangene Woche dargestellt. Für die WI-NRS stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung dar. Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten in der WI-NRS zu Woche 24</li> <li>• Zeit bis zur Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten in der WI-NRS</li> <li>• Veränderung der WI-NRS zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

*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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WI-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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip



wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WI-NRS 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 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS

Tabelle 4-22: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	48 (64,0)	76	19 (25,0)	5,33 [2,45; 11,63]; <0,0001 2,77 [1,71; 4,48]; <0,0001 41,00 [25,41; 56,60]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	49 (62,8)	82	18 (22,0)	10,04 [4,13; 24,42]; <0,0001 3,51 [2,13; 5,80]; <0,0001 45,58 [32,13; 59,03]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	97 (63,4)	158	37 (23,4)	7,04 [3,91; 12,68]; <0,0001 3,11 [2,20; 4,40]; <0,0001 43,37 [33,11; 53,63]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolte Population 63,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS im Vergleich zu 23,4 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-22). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der

Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch höchst signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

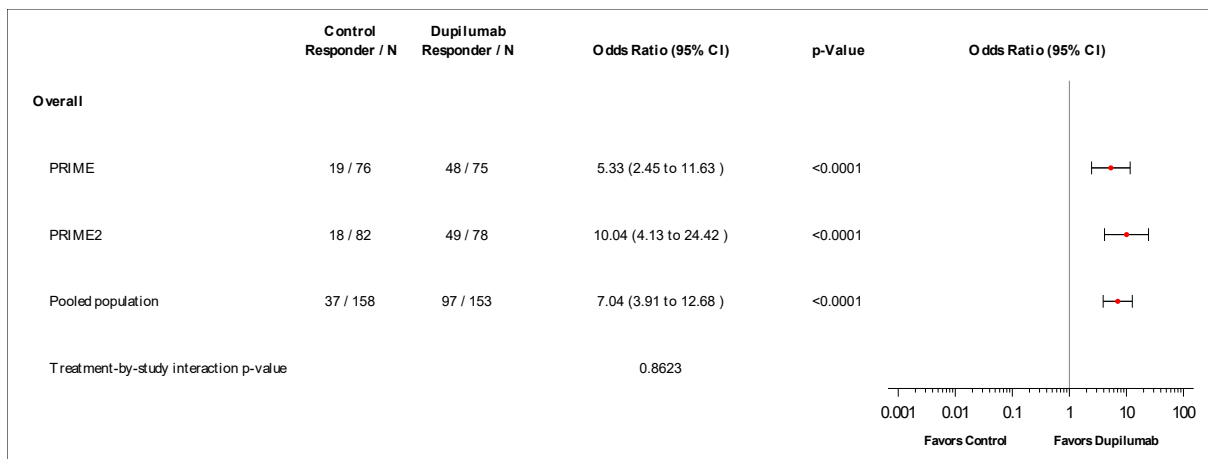


Abbildung 4-2: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

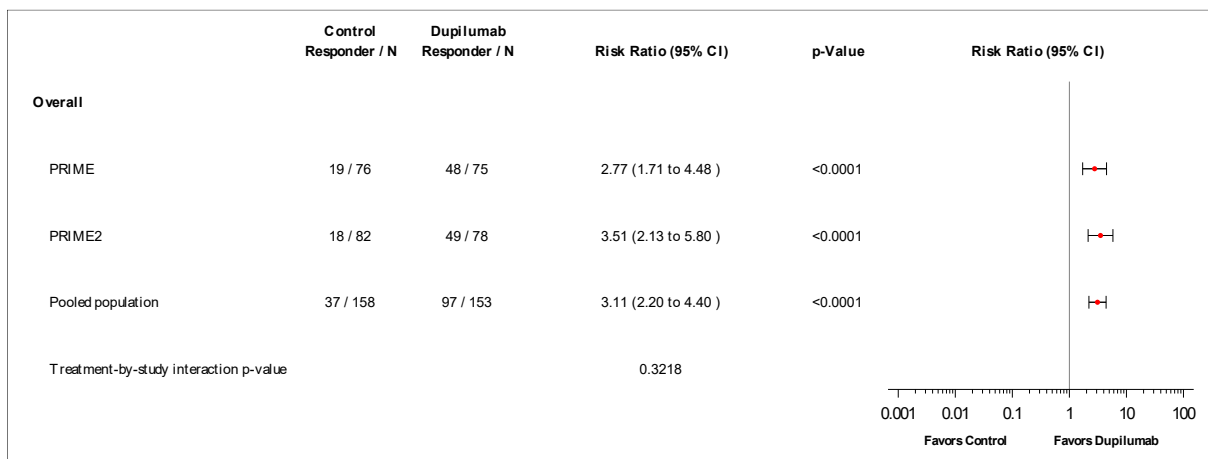


Abbildung 4-3: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-2 bis Abbildung 4-3). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

**4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS**Tabelle 4-23: Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie			Placebo + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie			Behandlungseffekt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>a</sup>
<b>PRIME</b>								
24 Wochen	75	50 (66,7)	12 [8,00; 21,00]	76	26 (34,2)	NE [NE; NE]	2,53 [1,57; 4,08]	0,0001
<b>PRIME2</b>								
24 Wochen	78	51 (65,4)	15 [10,00; 23,00]	82	28 (34,1)	NE [NE; NE]	2,06 [1,29; 3,29]	0,0024
<b>Gepoolte Population</b>								
24 Wochen	153	101 (66,0)	14 [10,00; 18,00]	158	54 (34,2)	NE [NE; NE]	2,24 [1,61; 3,12]	<0,0001
a: Berechnet mittels Cox-Regression-Modell mit Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht evaluierbar; Q2W: Alle zwei Wochen								

Die Auswertung für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS ergibt für die gepoolte Population bei einer medianen Ereigniszeit von 14 Wochen einen erheblichen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-23). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Im Kaplan-Meier-Plot ist die kumulative Inzidenz des Erreichens einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum dargestellt (Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-6).

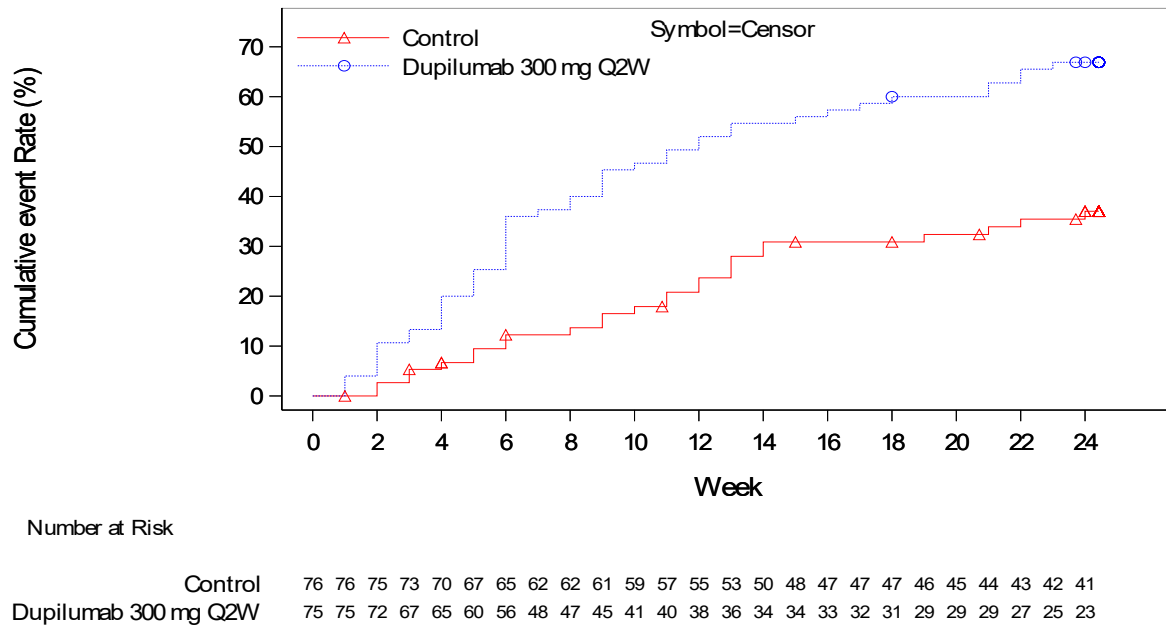


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS für die Studie PRIME

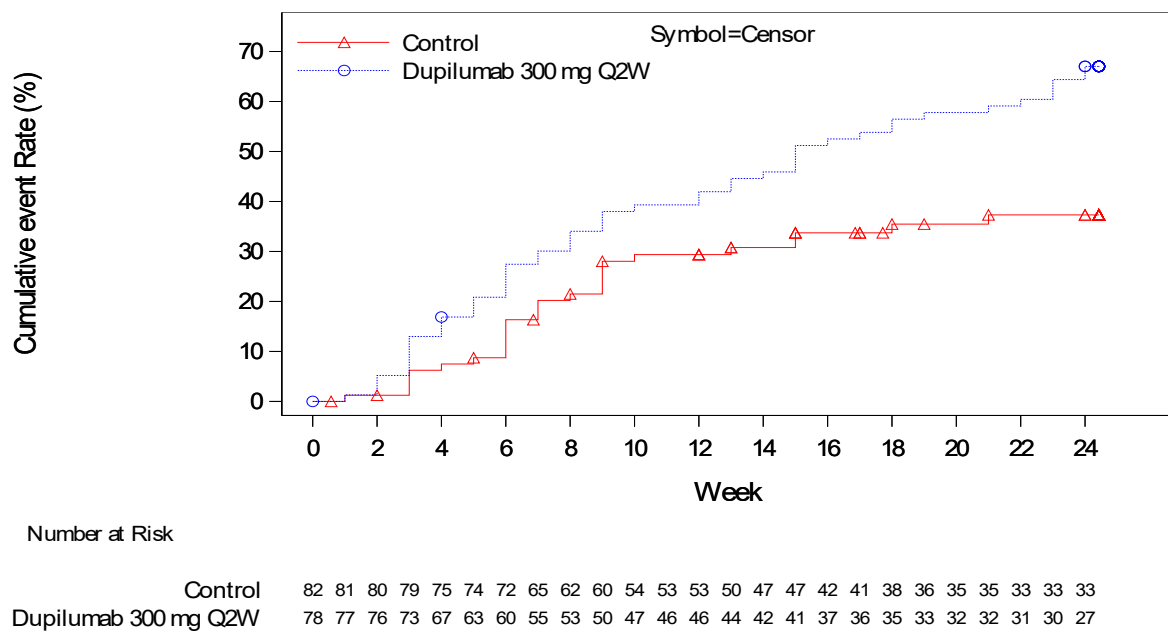


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WINRS für die Studie PRIME2

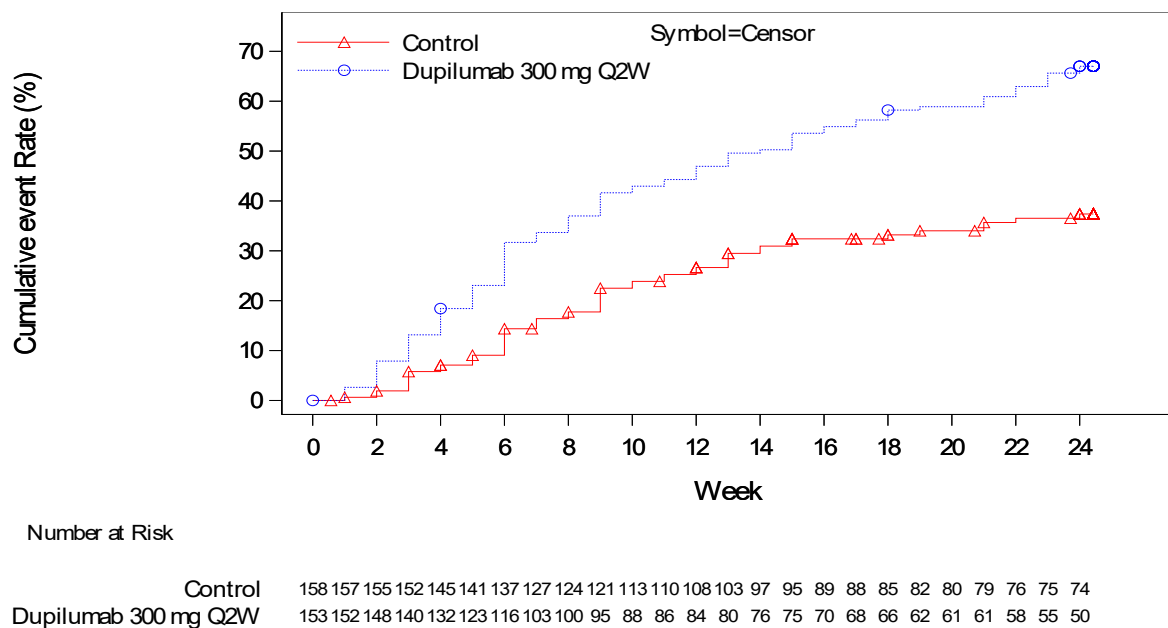


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WINRS für die gepoolte Population

*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.

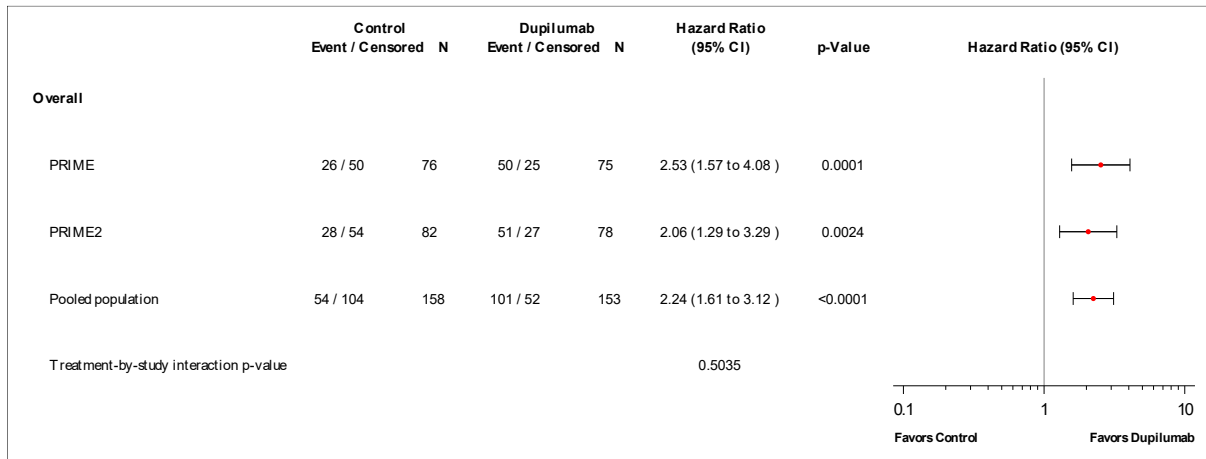


Abbildung 4-7: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Hazard Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS zeigt bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-7). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

**4.3.1.3.1.2.3 Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-24: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	8,63 (0,89)	74	3,84 (2,59)	-4,90 (0,40)	76	8,30 (1,10)	60	5,48 (2,36)	-3,01 (0,41)	-1,89 [-2,72; -1,05] <0,0001	-0,75 [-1,08; -0,42]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	8,55 (0,97)	75	4,00 (2,72)	-5,60 (0,50)	82	8,50 (1,04)	58	5,52 (2,67)	-3,69 (0,48)	-1,90 [-2,74; -1,06] <0,0001	-0,74 [-1,06; -0,41]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	8,59 (0,93)	149	3,92 (2,65)	-5,14 (0,31)	158	8,40 (1,07)	118	5,50 (2,50)	-3,40 (0,32)	-1,74 [-2,35; -1,13] <0,0001	-0,68 [-0,92; -0,44]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												



Die Auswertung für die Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-24). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-10 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Juckreizes erhoben mittels WI-NRS. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der WI-NRS im Dupilumab-Arm ab.

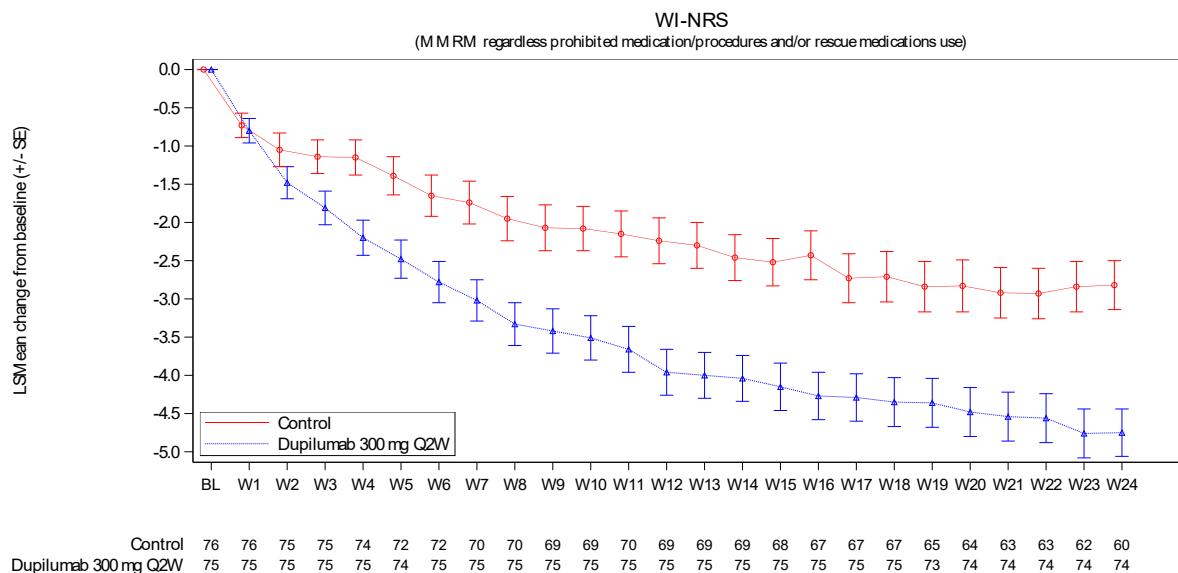


Abbildung 4-8: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

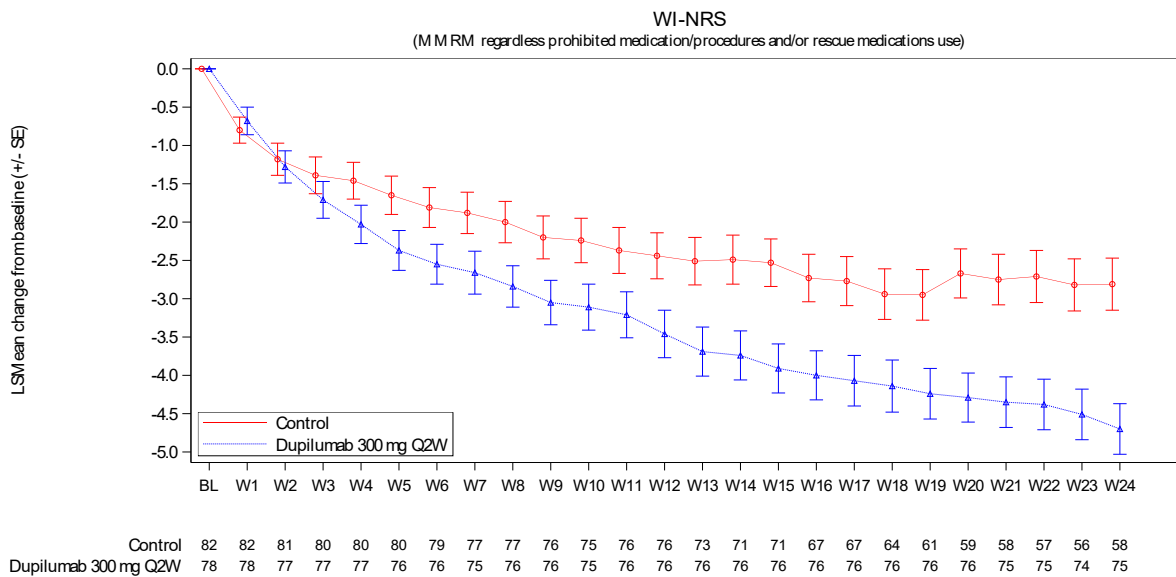


Abbildung 4-9: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

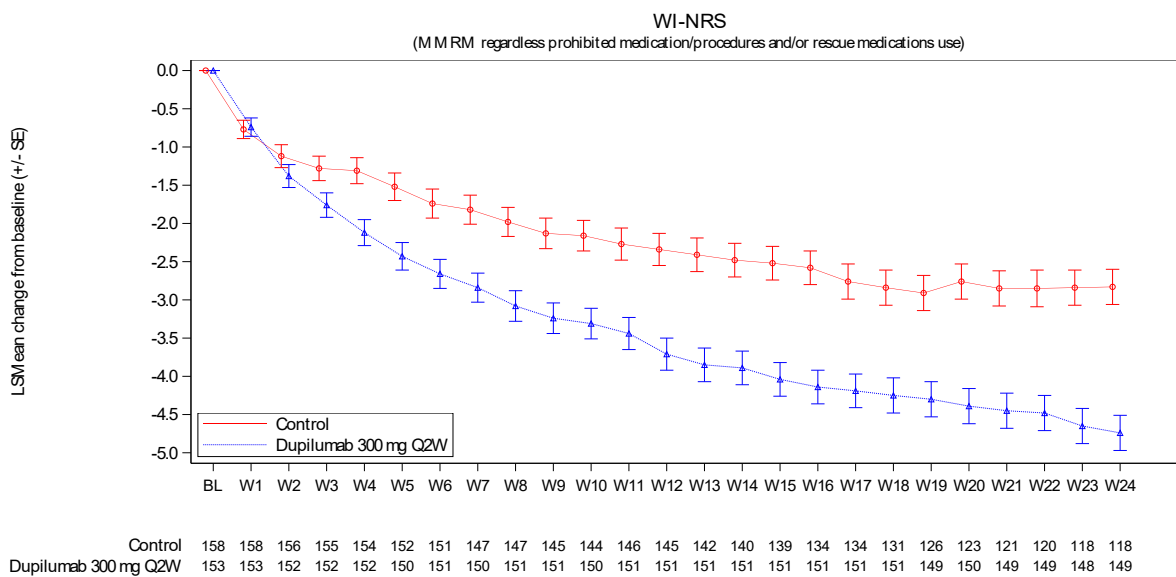


Abbildung 4-10: Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

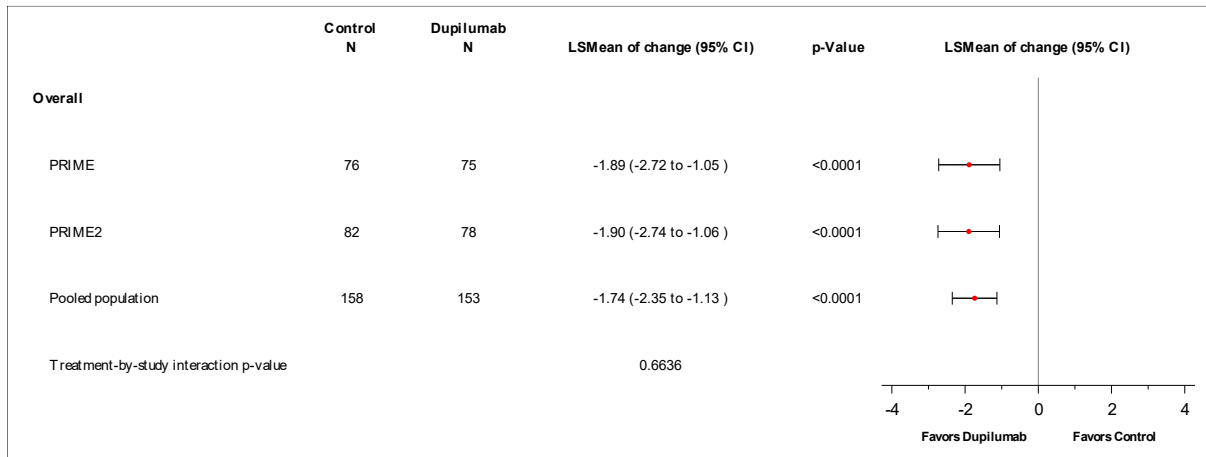


Abbildung 4-11: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

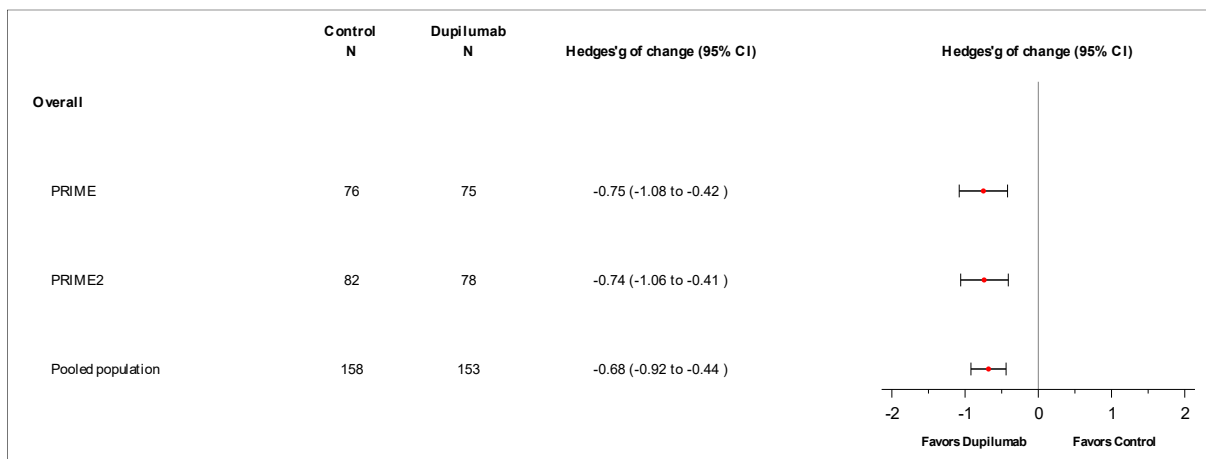


Abbildung 4-12: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.3 Morbidität: *Skin-Pain-NRS* – RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung der *Skin-Pain-NRS*

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Die <i>Skin-Pain-NRS</i> ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung des durch den Pruritus, Entzündungen und das Kratzen hervorgerufenen Schmerzes bei Hauterkrankungen, welches aus einem Item besteht. In diesem Item sollen die Patienten den maximalen Schmerz der Haut innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-Punkte-NRS von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglicher Schmerz) bewerten. Die Bewertung der Schmerzen wird einmal täglich, möglichst zur gleichen Zeit, im eDiary vorgenommen und die Analyse als Durchschnitt über die jeweils vergangene Woche dargestellt. Für die <i>Skin-Pain-NRS</i> stellt eine Verringerung der Punktzahl eine Verbesserung dar. Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 1,5</math> Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der mittleren <i>Skin-Pain-NRS</i> zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

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 *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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip

wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Skin-Pain-NRS 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 von $\geq 1,5$ Punkten in der *Skin-Pain-NRS*

Tabelle 4-27: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS*

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	63 (84)	76	39 (51,3)	4,81 [2,08; 11,13]; <0,0001 1,62 [1,25; 2,09]; 0,0002 31,61 [16,90; 46,33]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	56 (71,8)	82	32 (39)	5,08 [2,44; 10,55]; <0,0001 2,13 [1,51; 3,00]; <0,0001 39,03 [24,08; 53,98]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	119 (77,8)	158	71 (44,9)	4,96 [2,86; 8,61]; <0,0001 1,83 [1,49; 2,26]; <0,0001 35,45 [24,92; 45,97]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 77,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* im Vergleich zu 44,9 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-27). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die

gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

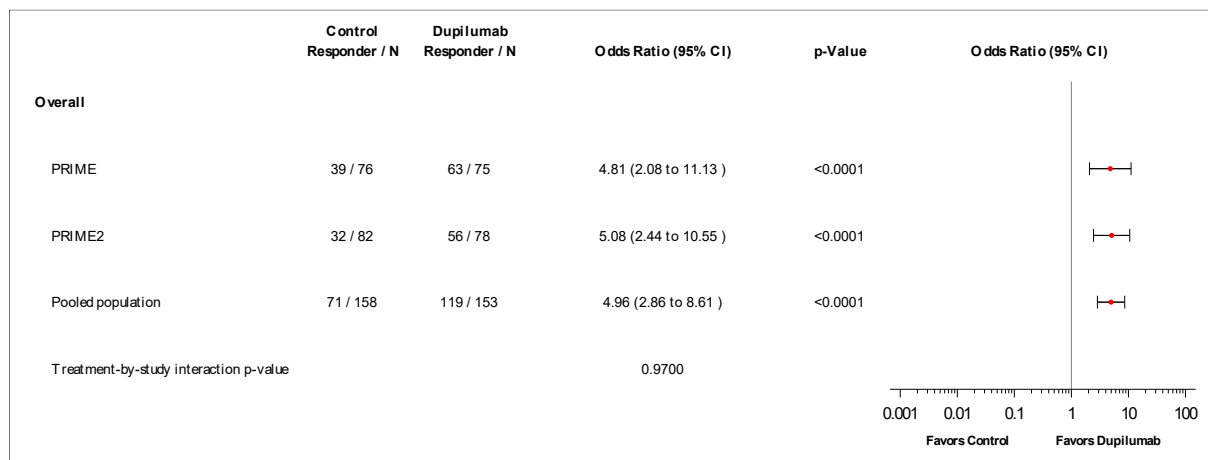


Abbildung 4-13: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

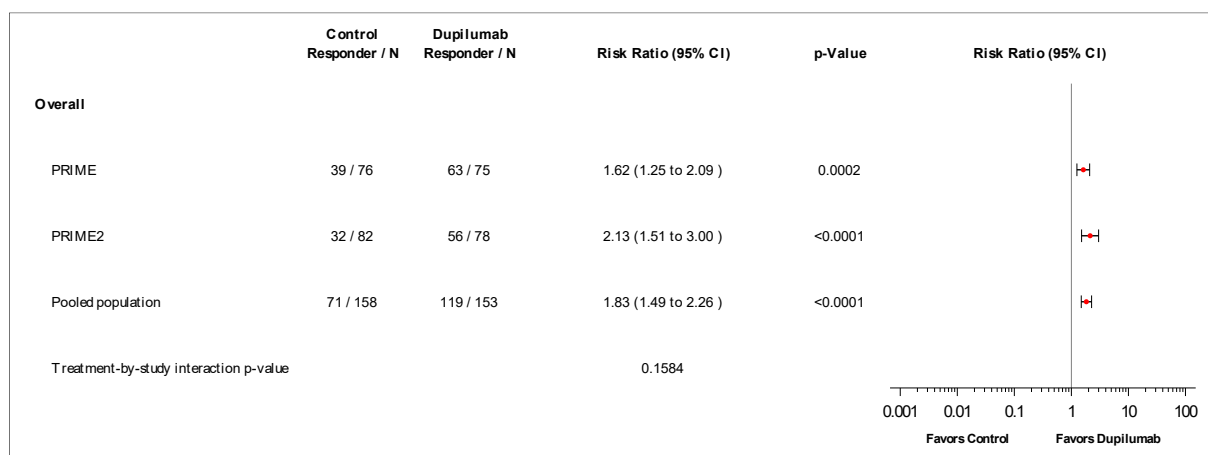


Abbildung 4-14: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-14). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

**4.3.1.3.1.3.2 Veränderung der Skin-Pain-NRS gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-28: Veränderung der Skin-Pain-NRS gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	7,17 (2,49)	74	2,56 (2,58)	-4,67 (0,42)	76	7,16 (2,25)	60	3,94 (3,01)	-2,94 (0,42)	-1,74 [-2,60; -0,87] <0,0001	-0,66 [-0,99; -0,33]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	7,32 (2,43)	75	3,31 (2,75)	-5,12 (0,48)	82	7,15 (2,46)	58	4,55 (3,04)	-3,49 (0,46)	-1,62 [-2,44; -0,80] 0,0001	-0,65 [-0,98; -0,32]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	7,25 (2,45)	149	2,94 (2,69)	-4,75 (0,32)	158	7,16 (2,35)	118	4,24 (3,03)	-3,25 (0,32)	-1,50 [-2,11; -0,89] <0,0001	-0,58 [-0,82; -0,35]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												



Die Auswertung für die Veränderung der *Skin-Pain-NRS* gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-28). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-17 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des hautbezogenen Schmerzes, erhoben mittels *Skin-Pain-NRS*. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der *Skin-Pain-NRS* im Dupilumab-Arm ab.

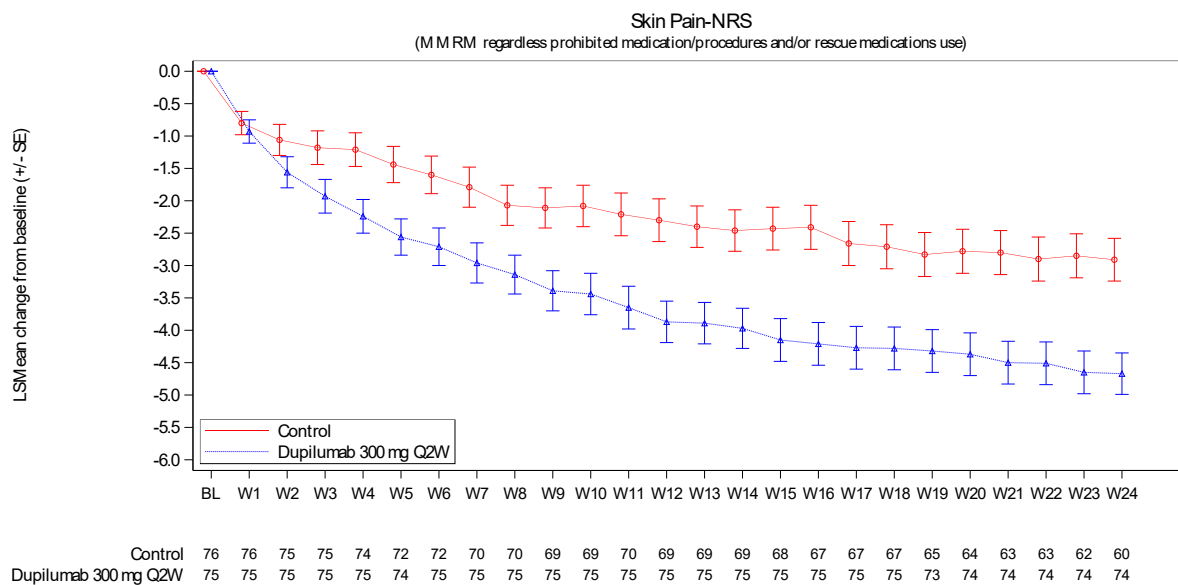


Abbildung 4-15: Veränderung der *Skin-Pain-NRS* gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

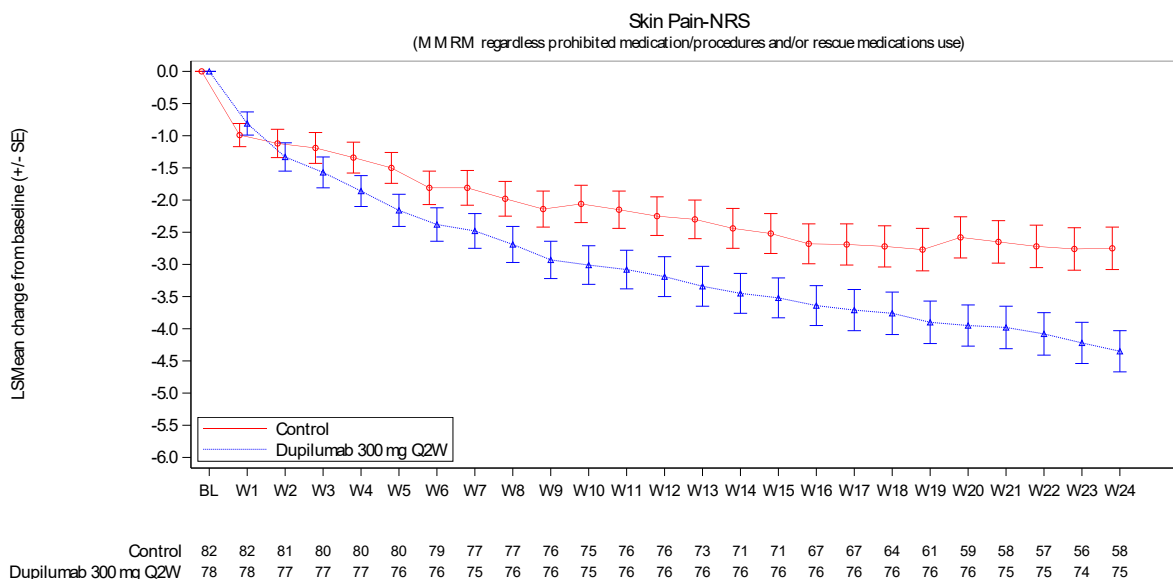


Abbildung 4-16: Veränderung der Skin-Pain-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

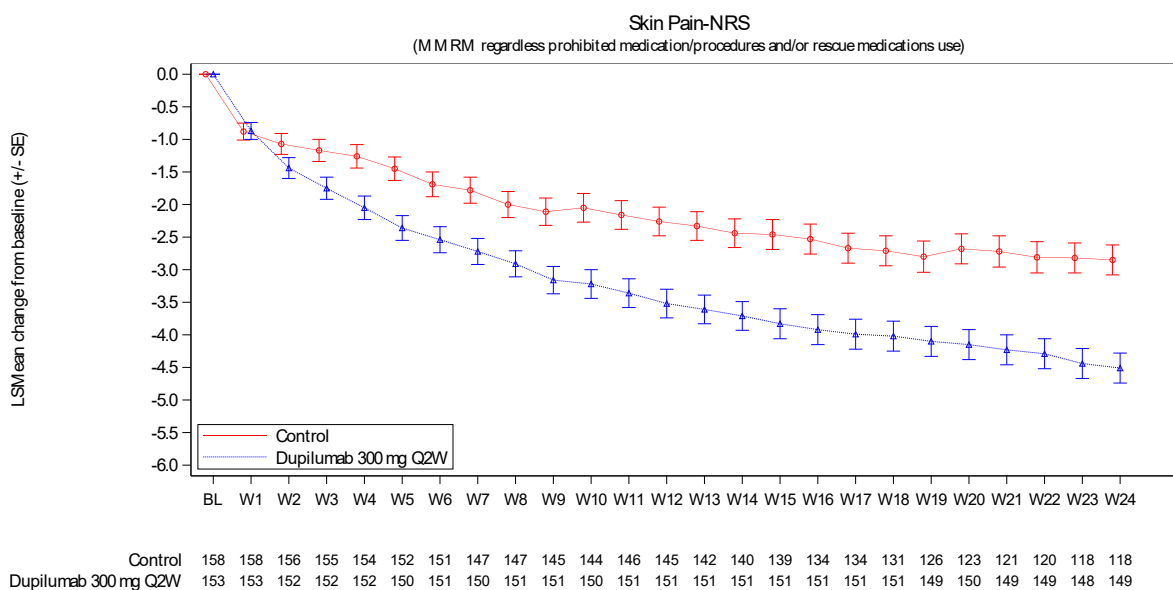


Abbildung 4-17: Veränderung der Skin-Pain-NRS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

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.

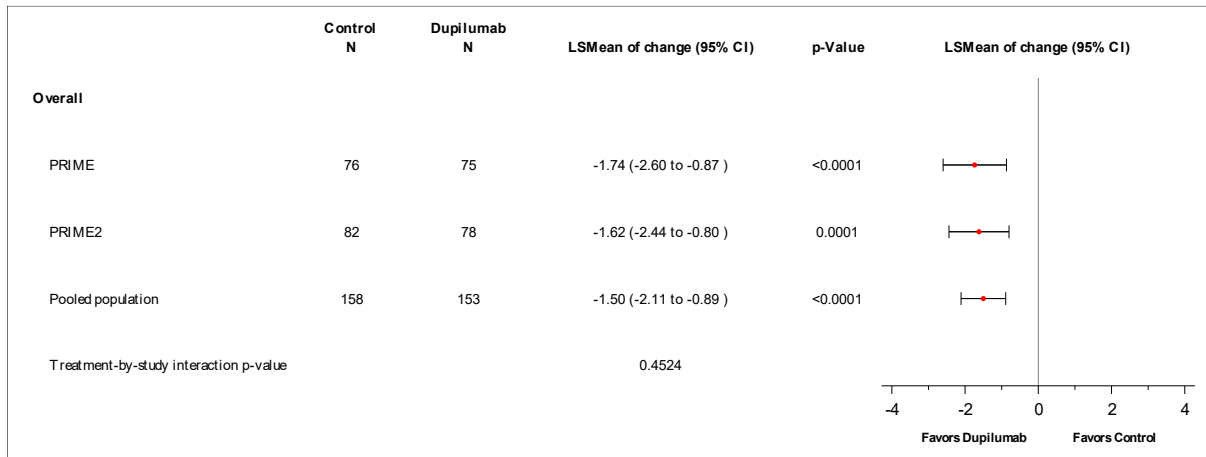


Abbildung 4-18: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der *Skin-Pain-NRS* gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

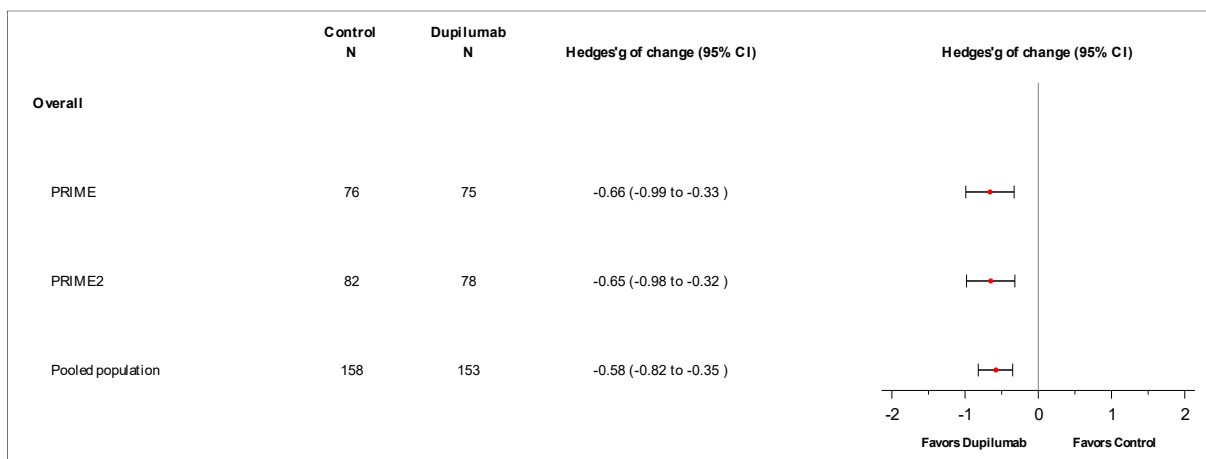


Abbildung 4-19: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der *Skin-Pain-NRS* gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung der *Skin-Pain-NRS* gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.4 Morbidität: *Sleep-Quality-NRS* – RCT**Tabelle 4-29: Operationalisierung der *Sleep-Quality-NRS*

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Die <i>Sleep-Quality-NRS</i> ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der Schlafqualität, welches aus einem Item besteht. In diesem sollen die Patienten direkt nach dem Aufwachen die Schlafqualität der letzten Nacht auf einer 11-Punkte-Skala von 0 (schlechtmöglicher Schlaf) bis 10 (bestmöglicher Schlaf) bewerten. Die Bewertung der Schlafqualität wird mittels eDiary vorgenommen und die Analyse als Durchschnitt über die jeweils vergangene Woche dargestellt. Für die <i>Sleep-Quality-NRS</i> stellt eine Erhöhung der Punktzahl eine Verbesserung dar. Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 1,5</math> Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der mittleren <i>Sleep-Quality-NRS</i> zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

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 *Sleep-Quality-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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten,

wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Sleep-Quality-NRS* 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 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der *Sleep-Quality-NRS*

Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS*

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	45 (60)	76	24 (31,6)	4,06 [1,94; 8,51]; <0,0001 2,12 [1,41; 3,19]; 0,0003 33,27 [17,65; 48,88]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	39 (50)	82	26 (31,7)	2,30 [1,19; 4,45]; 0,0098 1,73 [1,11; 2,70]; 0,0157 21,30 [5,12; 37,47]; 0,0099
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	84 (54,9)	158	50 (31,6)	2,97 [1,82; 4,85]; <0,0001 1,92 [1,42; 2,60]; <0,0001 27,08 [15,77; 38,39]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 54,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* im Vergleich zu 31,6 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-31). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der

Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

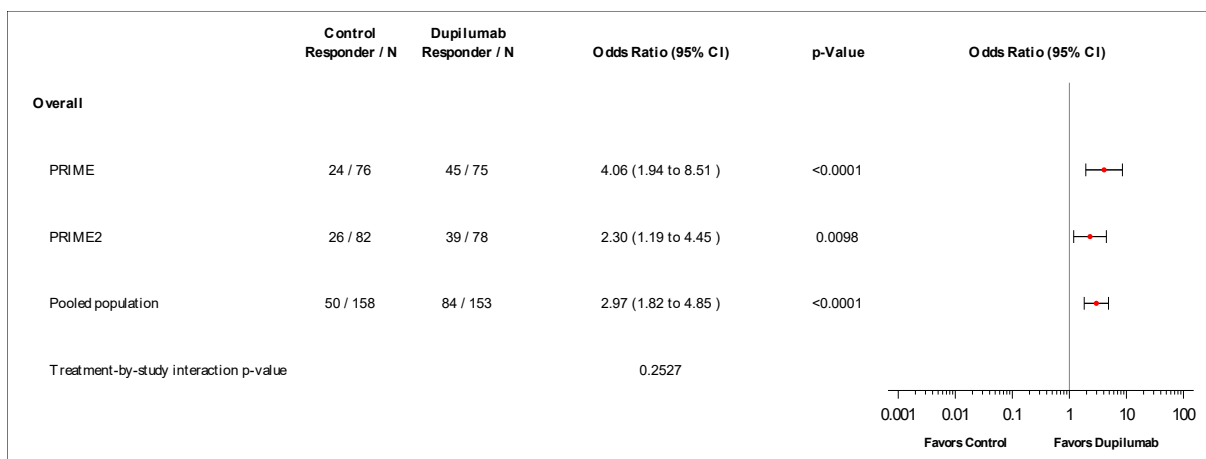


Abbildung 4-20: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

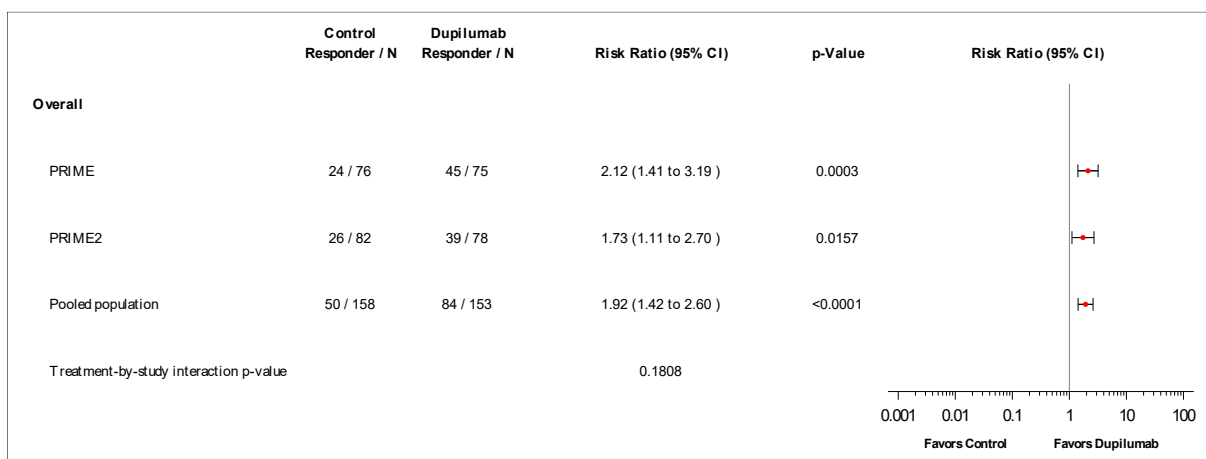


Abbildung 4-21: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-20 bis Abbildung 4-21). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

**4.3.1.3.1.4.2 Veränderung der Sleep-Quality-NRS gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-32: Veränderung der Sleep-Quality-NRS gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	4,39 (2,44)	74	6,78 (2,05)	2,74 (0,32)	76	4,25 (2,24)	60	5,83 (1,98)	1,72 (0,33)	1,02 [0,36; 1,68] 0,0023	0,51 [0,18; 0,84]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	4,37 (2,33)	75	6,14 (2,49)	1,80 (0,46)	82	4,2 (2,48)	58	5,95 (2,39)	1,50 (0,44)	0,30 [-0,48; 1,08] 0,4504	0,13 [-0,20; 0,45]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	4,38 (2,38)	149	6,46 (2,30)	2,24 (0,27)	158	4,22 (2,36)	118	5,89 (2,18)	1,71 (0,27)	0,54 [0,02; 1,06] 0,0424	0,24 [0,01; 0,48]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												



Die Auswertung für die Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-32). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab für PRIME und die gepoolte Population

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-22 bis Abbildung 4-24 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des Schlafqualität erhoben mittels *Sleep-Quality-NRS*. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der *Sleep-Quality-NRS* im Dupilumab-Arm ab. In der Studie PRIME2 handelt es sich hierbei nur um einen numerischen Vorteil für Dupilumab.

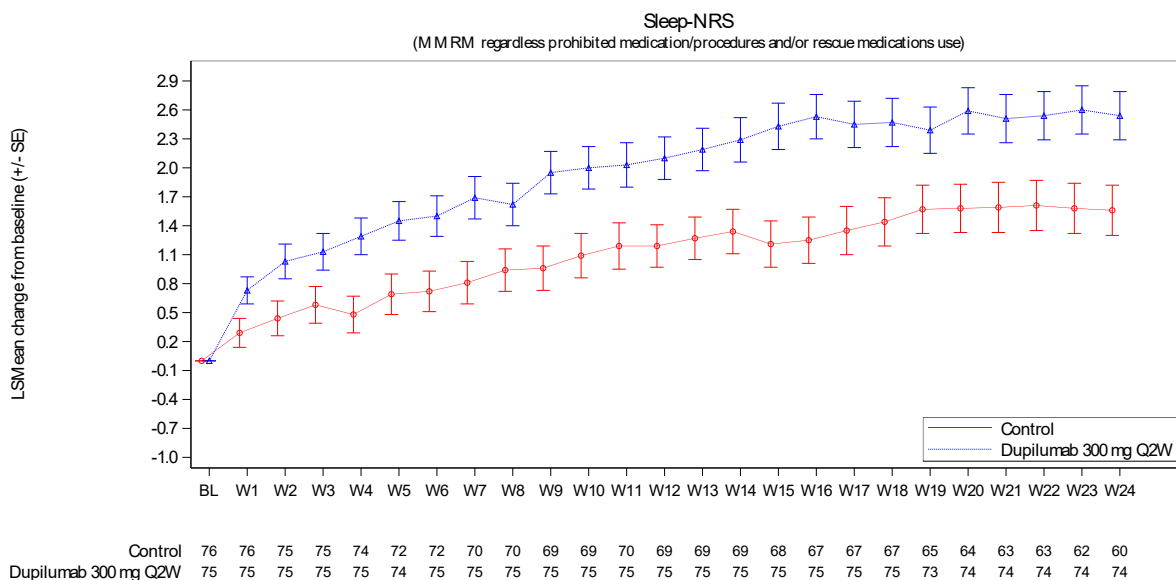


Abbildung 4-22: Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

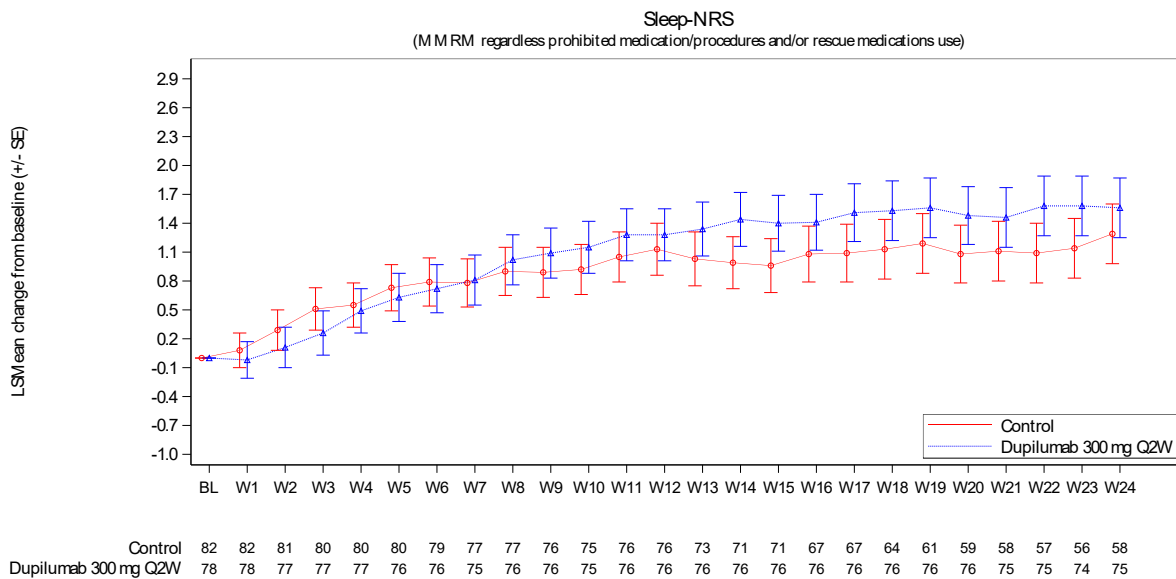


Abbildung 4-23: Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

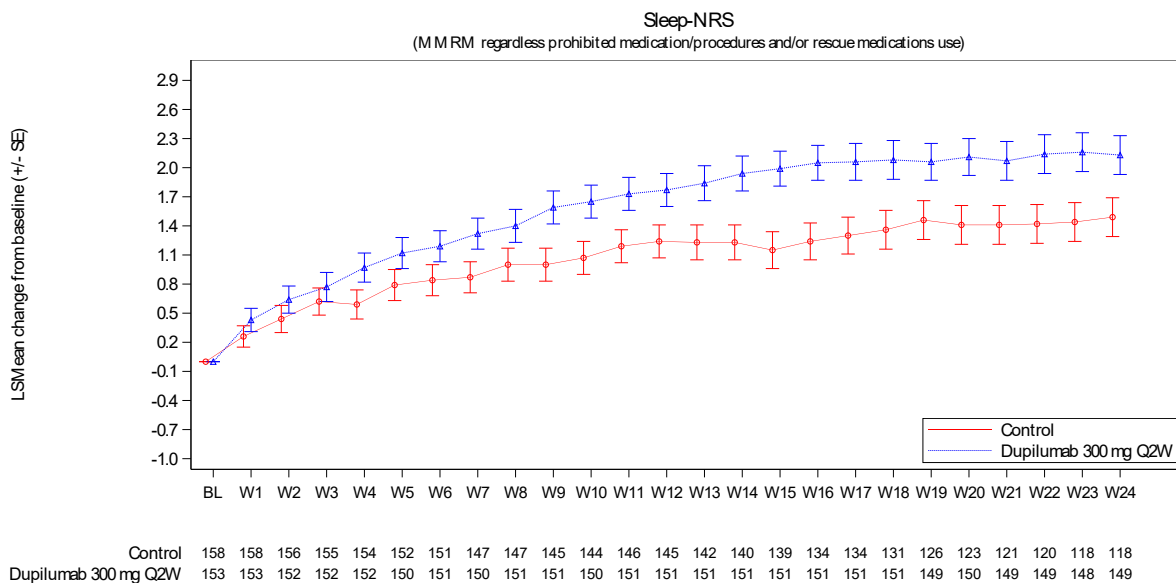


Abbildung 4-24: Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

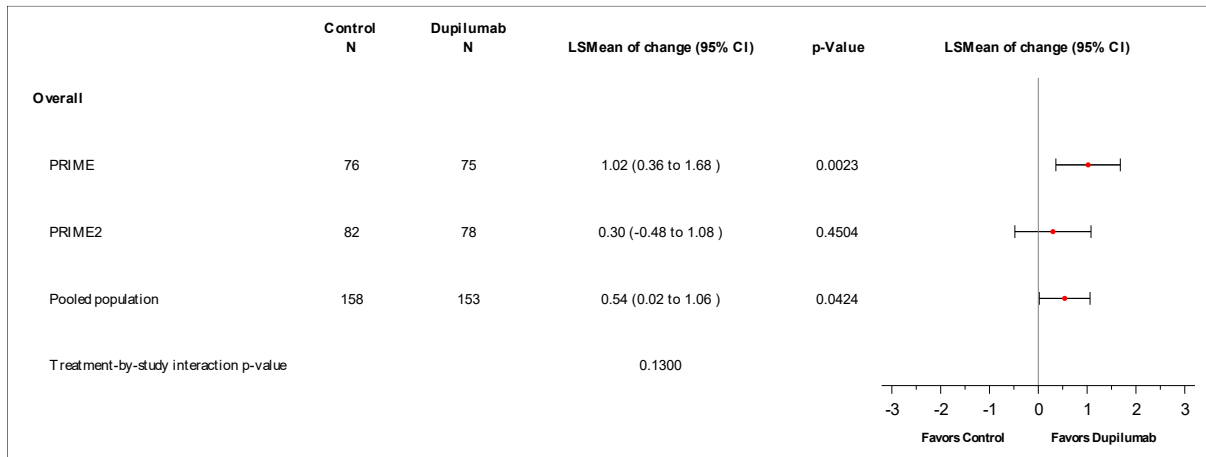


Abbildung 4-25: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

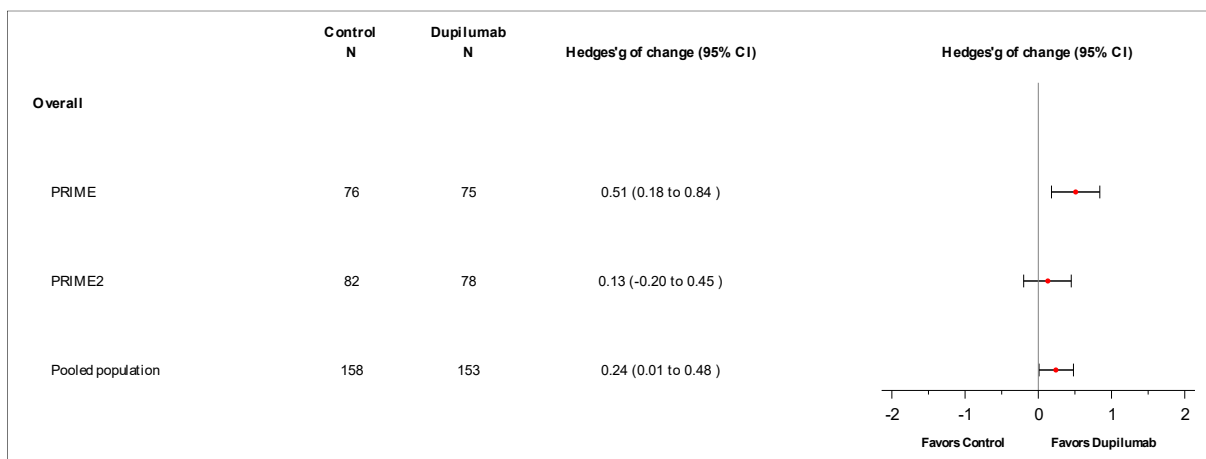


Abbildung 4-26: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Für die IPD-Meta-Analyse ergibt sich somit ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.5 Morbidität: EQ-5D-VAS – RCT**

Tabelle 4-33: Operationalisierung der EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Auf der EQ-5D-VAS können die Patienten ihren Gesundheitszustand durch Setzen eines Kreuzes auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 bewerten, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Eine Erhöhung der EQ-5D-VAS entspricht einer Verbesserung des Gesundheitszustandes. Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 15</math> Punkten in der EQ-5D-VAS zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der EQ-5D-VAS zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

*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 4-34: 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS 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 von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS

Tabelle 4-35: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	31 (41,3)	76	13 (17,1)	3,53 [1,51; 8,26]; 0,0022 2,50 [1,30; 4,82]; 0,0060 23,29 [8,94; 37,64]; 0,0015
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	35 (44,9)	82	23 (28)	2,43 [1,21; 4,90]; 0,0117 1,75 [1,12; 2,73]; 0,0139 20,2 [4,91; 35,49]; 0,0096
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	66 (43,1)	158	36 (22,8)	2,85 [1,66; 4,87]; <0,0001 2,01 [1,39; 2,92]; 0,0002 21,69 [11,18; 32,21]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 43,1 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS im Vergleich zu 22,8 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-35). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

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

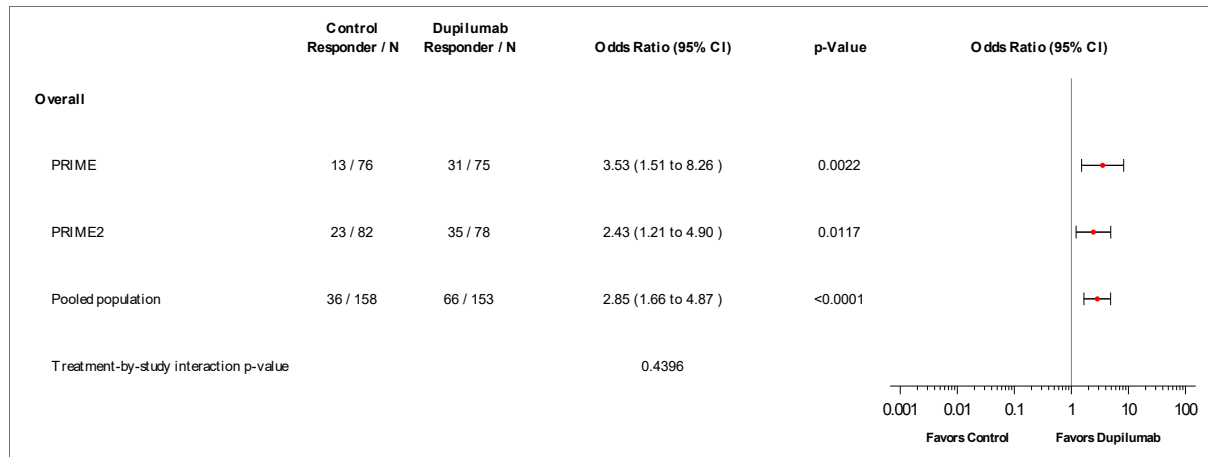


Abbildung 4-27: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

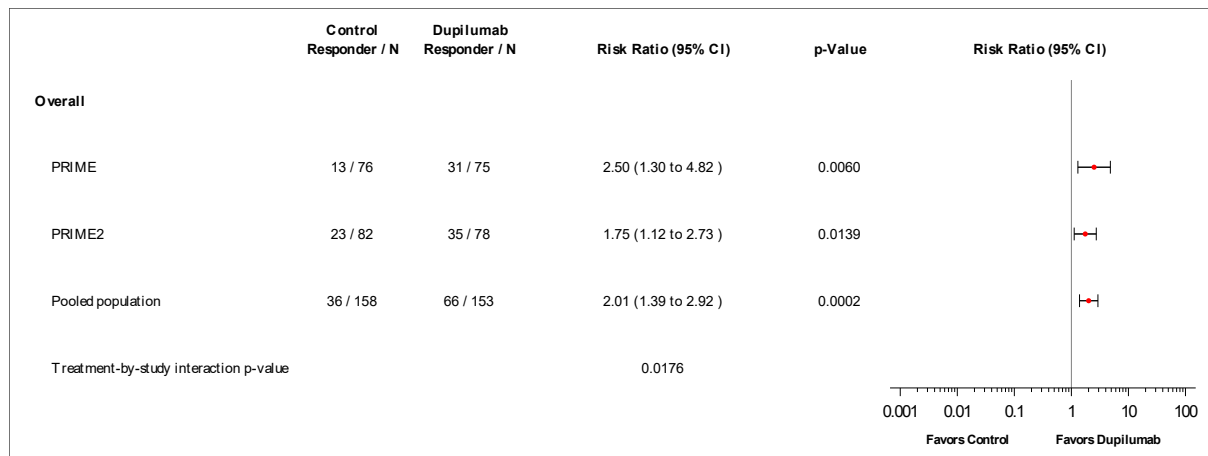


Abbildung 4-28: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-28). Die Ergebnisse

sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudien-  
ergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungs-  
unterschied zugunsten von Dupilumab.

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

**4.3.1.3.1.5.2 Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-36: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	66,64 (23,52)	74	79,81 (14,65)	10,85 (2,49)	75	68,53 (19,75)	65	73,38 (20,55)	2,52 (2,62)	8,33 [3,10; 13,56] 0,0018	0,53 [0,20; 0,87]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	59,88 (24,69)	75	76,96 (15,85)	17,51 (3,41)	81	61,95 (23,02)	61	70,48 (20,46)	8,56 (3,25)	8,95 [3,16; 14,75] 0,0025	0,53 [0,19; 0,87]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	63,2 (24,28)	149	78,38 (15,28)	13,22 (2,01)	156	65,12 (21,69)	126	71,98 (20,48)	5,53 (2,01)	7,69 [3,88; 11,51] <0,0001	0,48 [0,24; 0,72]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												



Die Auswertung für die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-36). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-31 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes erhoben mittels EQ-5D-VAS. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der EQ-5D-VAS im Dupilumab-Arm ab.

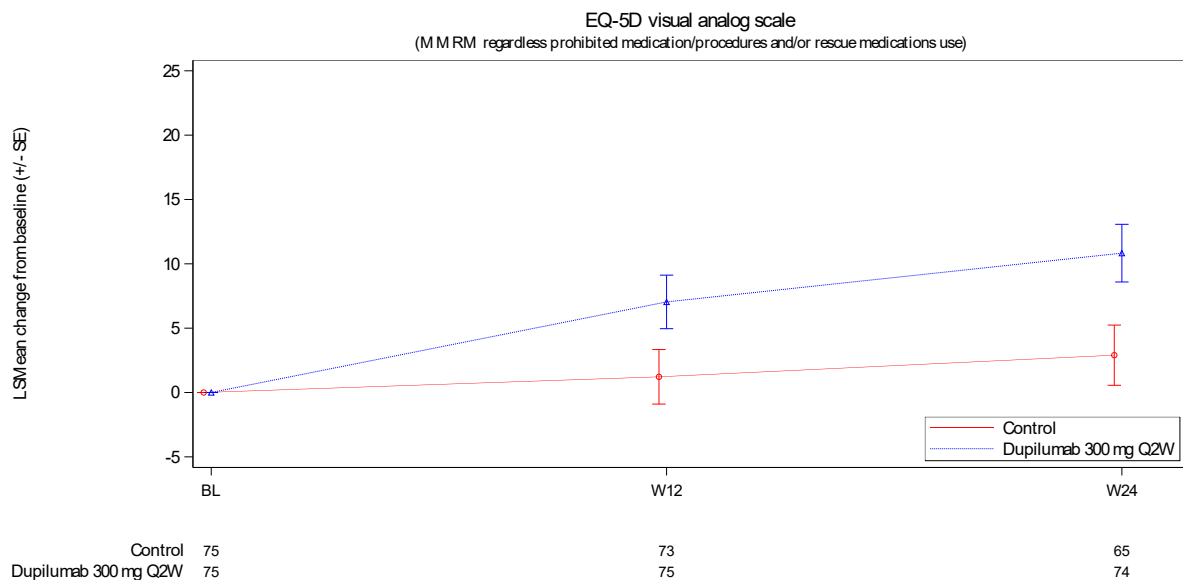


Abbildung 4-29: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

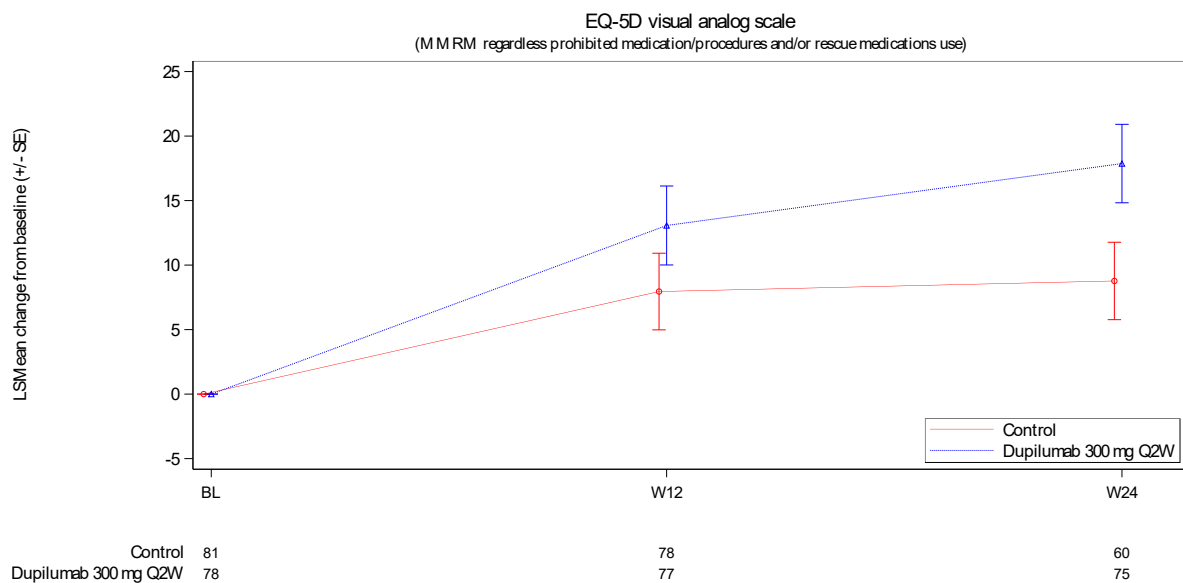


Abbildung 4-30: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

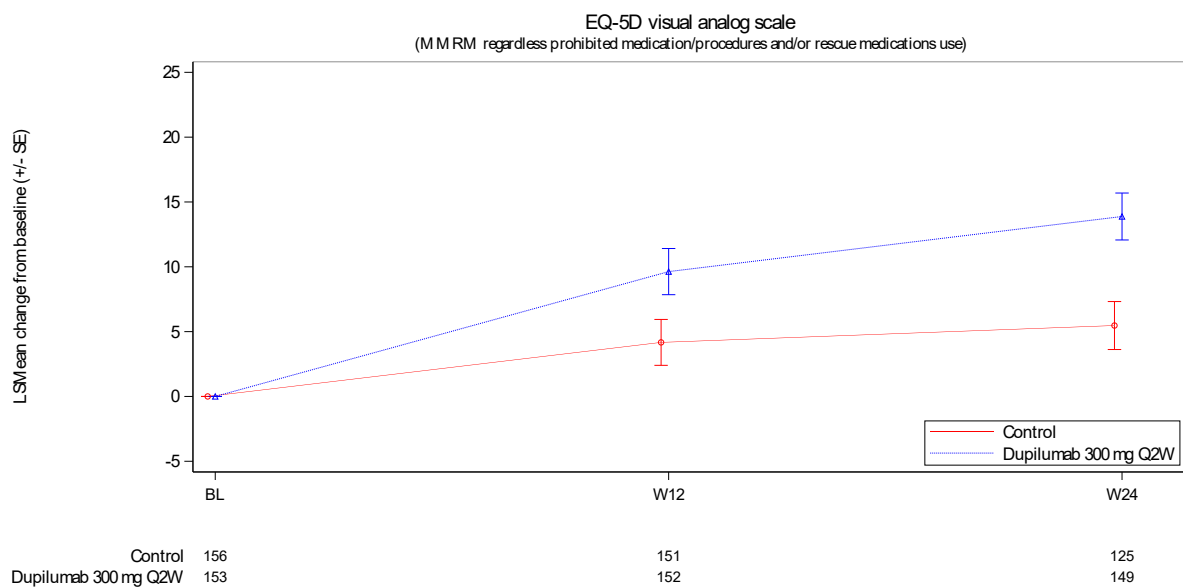


Abbildung 4-31: Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

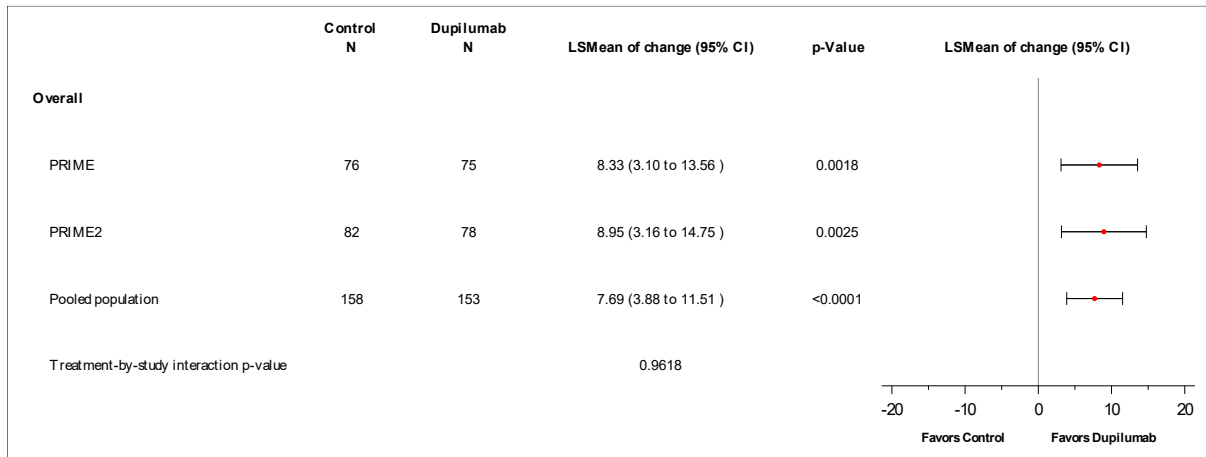


Abbildung 4-32: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

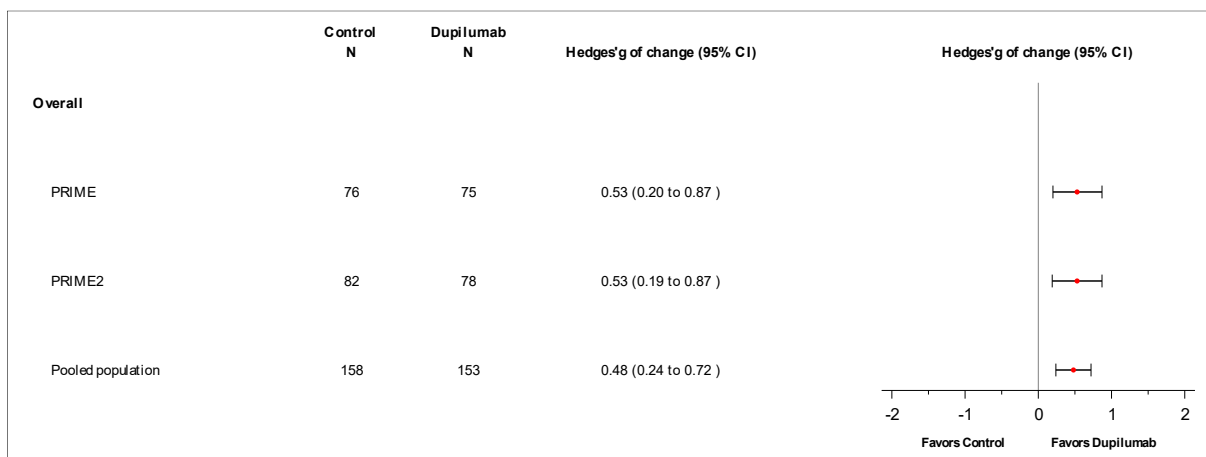


Abbildung 4-33: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-32 und Abbildung 4-33). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.6 Morbidität: PGIC – RCT**

Tabelle 4-37: Operationalisierung des PGIC

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Es handelt sich bei dem <i>Patient Global Impression of Change</i> (PGIC) um einen patientenberichteten Endpunkt mit einer Frage, welche die Selbsteinschätzung der Veränderung der Krankheitsschwere abfragt. Im PGIC wird die Veränderung der PN seit Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation auf einer 7-Punkte-Skala von „sehr viel besser“ bis zu „sehr viel schlechter“ angegeben:</p> <p>0 – Sehr viel besser  1 – Besser  2 – Etwas besser  3 – Keine Veränderung  4 – Etwas schlechter  5 – Schlechter  6 – Sehr viel schlechter</p> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) zu Woche 24</li> <li>• PGIC zu Woche 24</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

*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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGIC 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 PGIC „sehr viel besser“ (0)

Tabelle 4-39: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	47 (62,7)	76	19 (25)	5,90 [2,59; 13,42]; <0,0001 2,59 [1,67; 4,00]; <0,0001 40,13 [25,30; 54,97]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	40 (51,3)	82	16 (19,5)	5,88 [2,67; 12,94]; <0,0001 3,27 [1,86; 5,74]; <0,0001 36,51 [22,38; 50,65]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	87 (56,9)	158	35 (22,2)	5,89 [3,33; 10,41]; <0,0001 2,86 [2,02; 4,05]; <0,0001 38,26 [28,02; 48,50]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 56,9 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen PGIC „sehr viel besser“ (0) im Vergleich zu 22,2 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-39). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch höchst signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

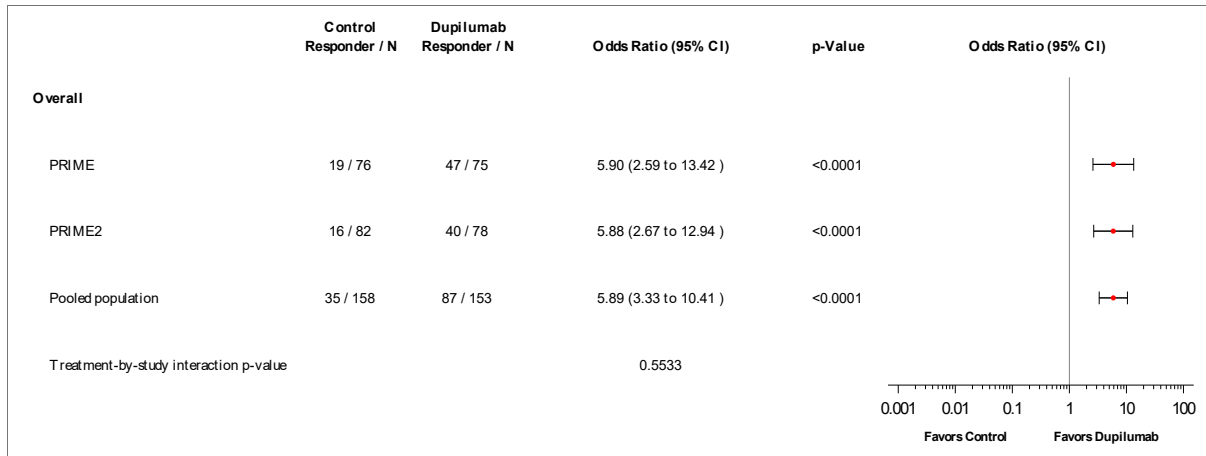


Abbildung 4-34: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

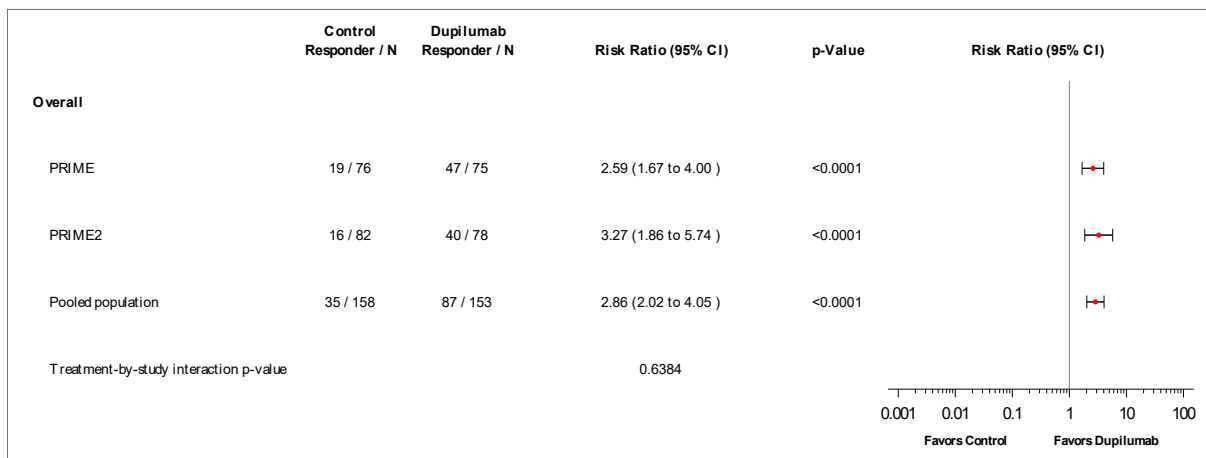


Abbildung 4-35: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-34 bis Abbildung 4-35). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

#### 4.3.1.3.1.6.2 Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)

Tabelle 4-40: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	64 (85,3)	76	28 (36,8)	18,74 [6,19; 56,71]; <0,0001 2,25 [1,66; 3,04]; <0,0001 48,04 [35,11; 60,97]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	61 (78,2)	82	31 (37,8)	7,18 [3,39; 15,17]; <0,0001 2,32 [1,66; 3,24]; <0,0001 45,96 [31,63; 60,28]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	125 (81,7)	158	59 (37,3)	10,11 [5,47; 18,69]; <0,0001 2,28 [1,82; 2,86]; <0,0001 46,96 [37,28; 56,65]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 81,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) im Vergleich zu 37,3 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-40). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*



einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

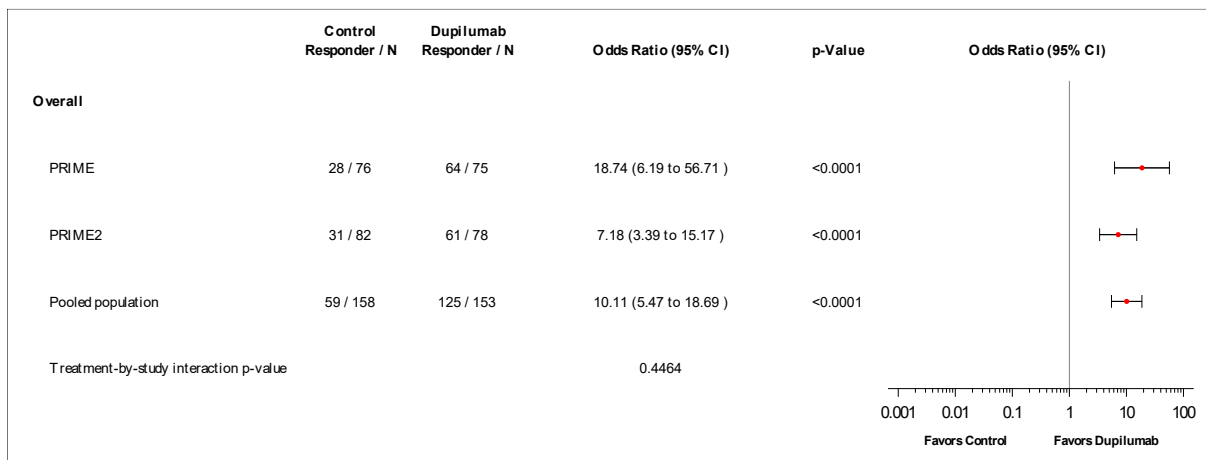


Abbildung 4-36: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

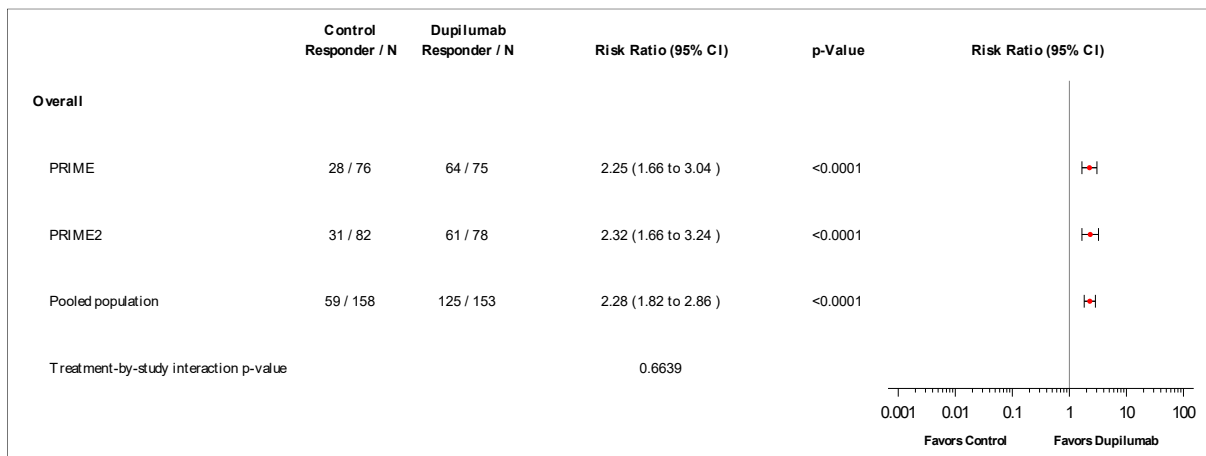


Abbildung 4-37: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-37). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

#### 4.3.1.3.1.6.3 Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)

Tabelle 4-41: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%) / n <sup>i</sup> (%)	N	n (%) / n <sup>i</sup> (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	1 (1,3) / 1 (1,3)	76	21 (27,6) / 11 (14,5)	0,05 [0,01; 0,45]; <0,0001 0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028 -27,66 [-38,97; -16,35]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	4 (5,1) / 3 (3,8)	82	26 (31,7) / 20 (24,4)	0,07 [0,02; 0,27]; <0,0001 0,11 [0,03; 0,37]; 0,0004 -30,14 [-41,64; -18,65]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	5 (3,3) / 4 (2,6)	158	47 (29,7) / 31 (19,6)	0,06 [0,02; 0,20]; <0,0001 0,08 [0,03; 0,23]; <0,0001 -28,94 [-37,02; -20,87]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht evaluierbar; n <sup>i</sup> : Anzahl imputierte Responder; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population nur 3,3 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) im Vergleich zu 29,7 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-41). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse*

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

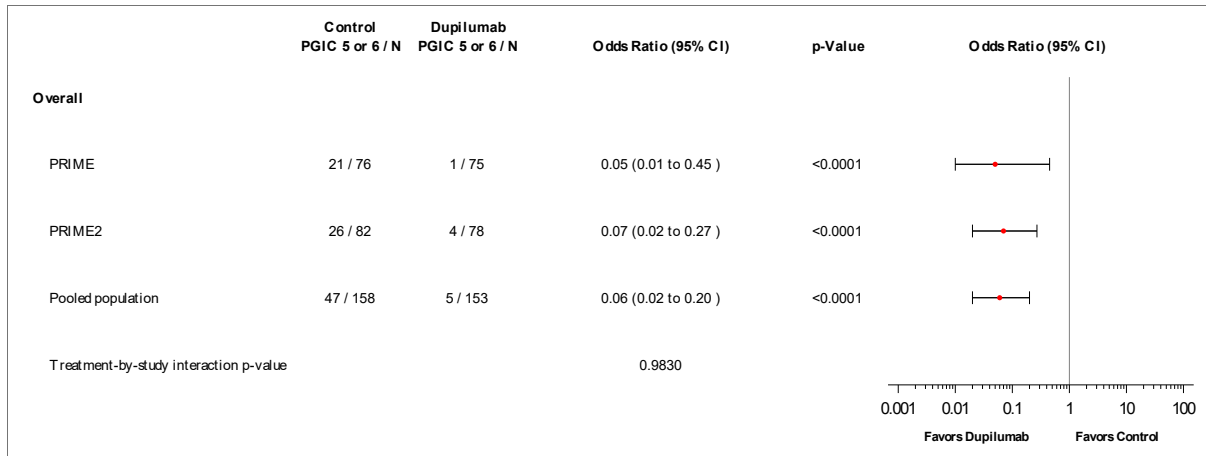


Abbildung 4-38: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

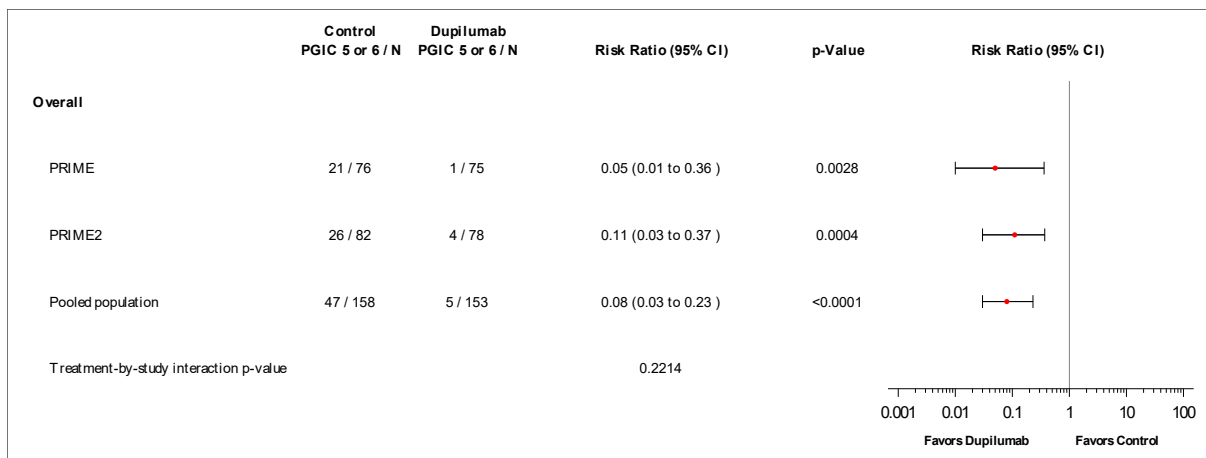


Abbildung 4-39: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-38 bis Abbildung 4-39). Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

#### 4.3.1.3.1.6.3.1 Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)

Tabelle 4-42: Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	0 (0)	76	10 (13,2)	0,12* [0,03; 0,43]; 0,0012 NE [NE; NE]; NE -13,84 [-22,06; -5,62]; 0,0010
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	1 (1,3)	82	6 (7,3)	0,18 [0,02; 1,52]; 0,0884 0,18 [0,02; 1,64]; 0,1295 -5,67 [-12,09; 0,74]; 0,0831
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	1 (0,7)	158	16 (10,1)	0,16* [0,06; 0,43]; 0,0002 0,06 [0,01; 0,52]; 0,0098 -9,62 [-14,82; -4,41]; 0,0003
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
*Das Peto-Odds-Ratio wurde basierend auf Yusuf et al., 1985 berechnet [65]. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht evaluierbar; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; Q2W: Alle zwei Wochen					

Zu Woche 24 erreichen für die Sensitivitätsanalyse in der gepoolten Population nur 0,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6) im Vergleich zu 10,1 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-41). Das Ergebnis ist bezogen auf das RR für die gepoolte Population signifikant und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Dupilumab. Die Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Hauptanalyse für die Verschlechterung im PGIC.

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

**4.3.1.3.1.6.4 PGIC zu Woche 24**

Tabelle 4-43: PGIC zu Woche 24

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT			Baseline		EOT			MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>		
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	/	74	0,55 (0,86)	0,39 (0,24)	76	/	65	1,12 (1,96)	2,09 (0,24)	-1,70 [-2,19; -1,21] <0,0001	-1,14 [-1,46; -0,81]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	/	75	0,83 (1,17)	0,48 (0,3)	82	/	62	1,79 (1,64)	1,8 (0,28)	-1,32 [-1,82; -0,82] <0,0001	-0,87 [-1,21; -0,54]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	/	149	0,69 (1,03)	0,47 (0,18)	158	/	127	1,96 (1,81)	1,8 (0,18)	-1,33 [-1,67; -0,99] <0,0001	-0,92 [-1,15; -0,68]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für den PGIC ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-40 bis Abbildung 4-42 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Erkrankung, erhoben mittels PGIC. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des PGIC im Dupilumab-Arm ab.

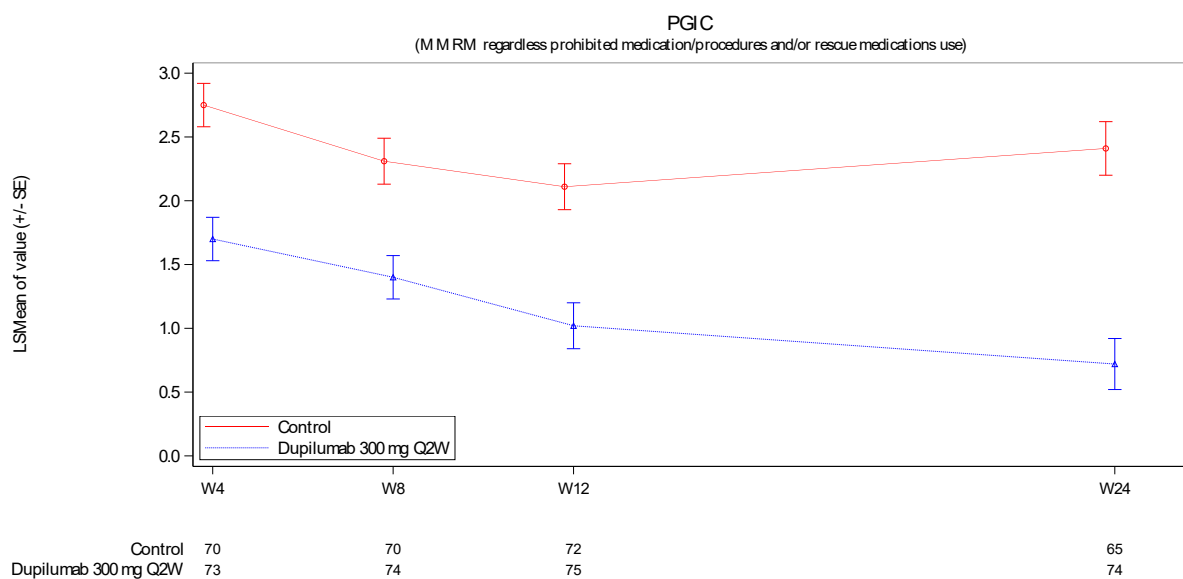


Abbildung 4-40: Veränderung des PGIC im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

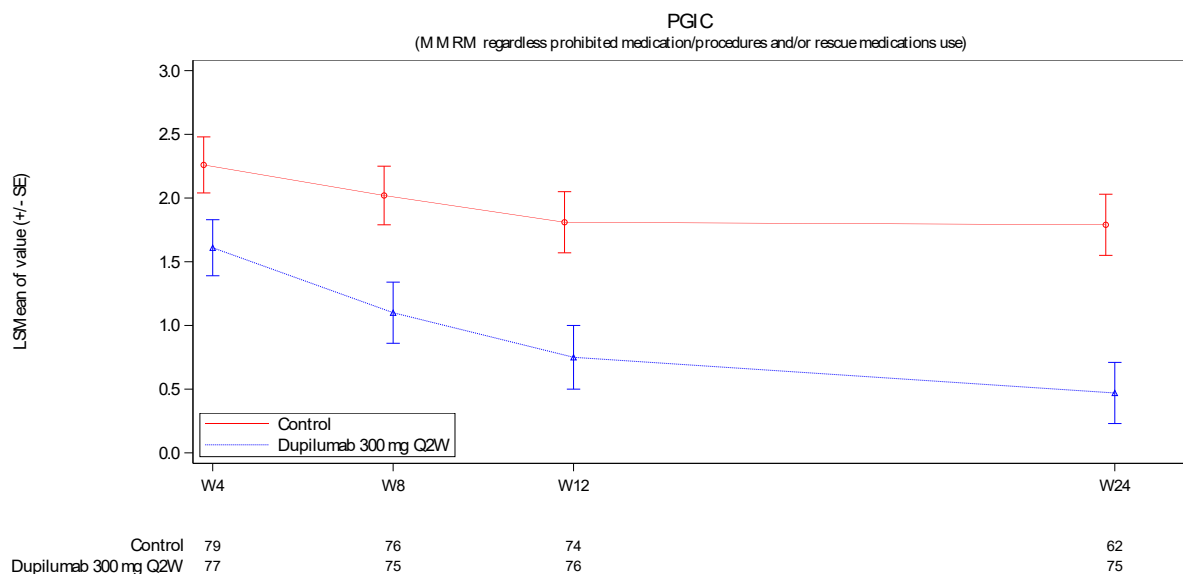


Abbildung 4-41: Veränderung des PGIC im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

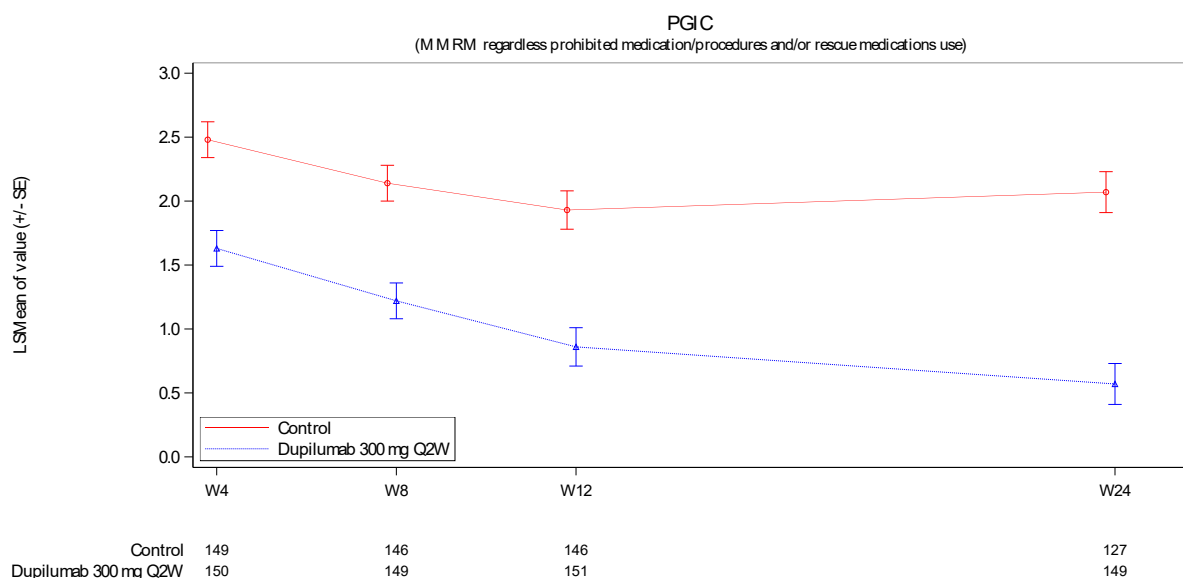


Abbildung 4-42: Veränderung des PGIC im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

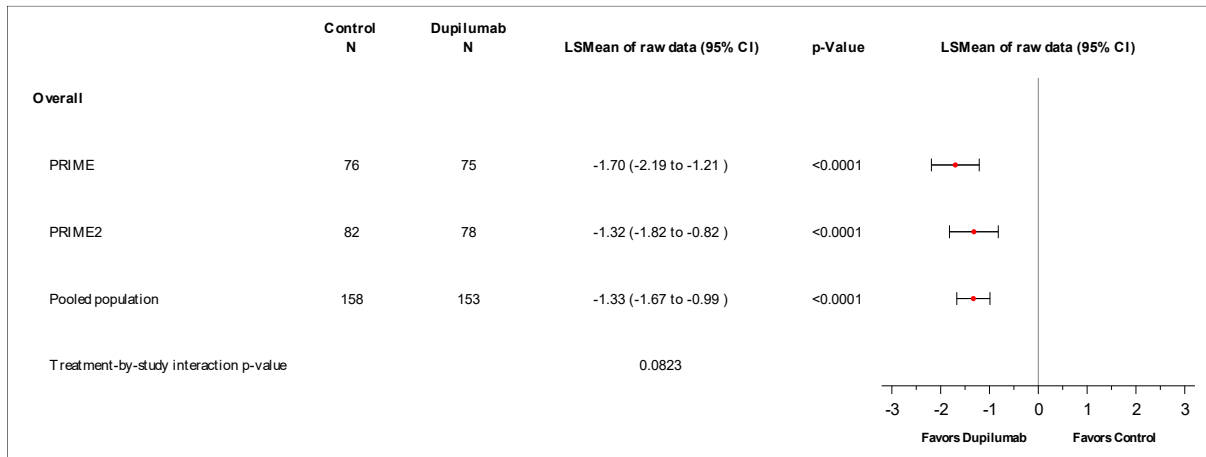


Abbildung 4-43: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zur Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

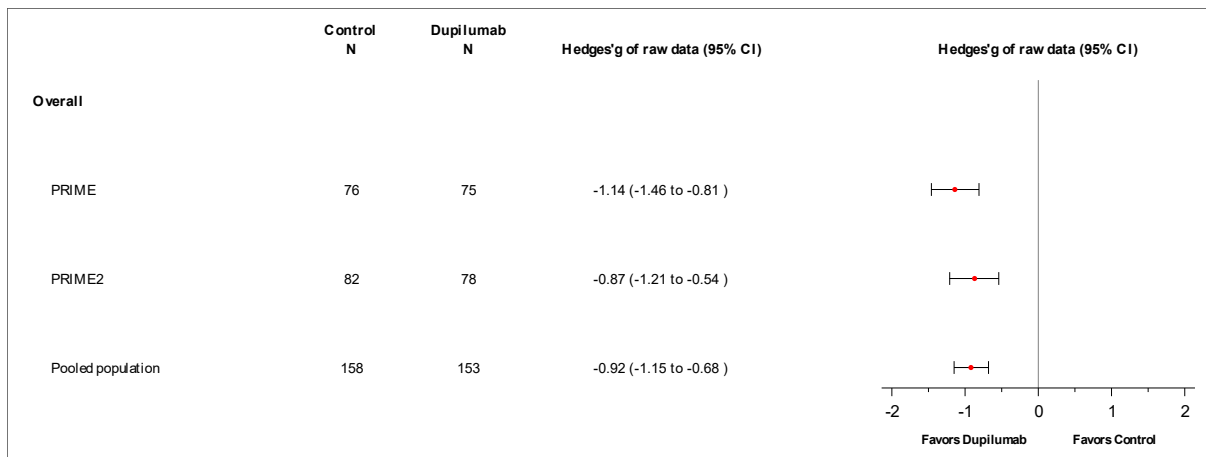


Abbildung 4-44: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zur Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für den PGIC zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-43 und Abbildung 4-44). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



**4.3.1.3.1.7 Morbidität: PGIS – RCT**

Tabelle 4-44: Operationalisierung des PGIS

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Es handelt sich bei dem <i>Patient Global, Impression of Severity</i> (PGIS) um einen patientenberichteten Endpunkt mit einer Frage, welche die Selbsteinschätzung der Krankheitsschwere abfragt. Für den PGIS wird die aktuelle Krankheitsschwere der PN innerhalb der letzten Woche auf einer 4-Punkte-Skala von den Patienten angegeben:</p> <p>1 – Keine 2 – Mild 3 – Mittelschwer 4 – Schwer</p> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des PGIS zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

*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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIS 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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

#### 4.3.1.3.1.7.1 Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1

Tabelle 4-46: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	12 (16,0)	76	1 (1,3)	NE [NE; NE]; NE 12,81 [1,75; 93,72]; 0,0120 14,89 [6,50; 23,28]; 0,0005
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	11 (14,1)	82	3 (3,7)	6,20 [1,43; 26,81]; 0,0094 5,06 [1,32; 19,49]; 0,0183 12,72 [3,54; 21,90]; 0,0066
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	23 (15,0)	158	4 (2,5)	11,89 [3,04; 46,50]; <0,0001 7,18 [2,40; 21,52]; 0,0004 13,77 [7,52; 20,01]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Für die Studie PRIME konnte das OR und das dazugehörige Konfidenzintervall nicht berechnet werden. Grund dafür sind leere Zellen bzw. eine unbalancierte Verteilung innerhalb einer oder mehrere Zellen der Kontingenztabelle in jedem Level der in dem statistischen Analysemodell

verwendeten Strata. Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 15,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen PGIS von 1 im Vergleich zu 2,5 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-46). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

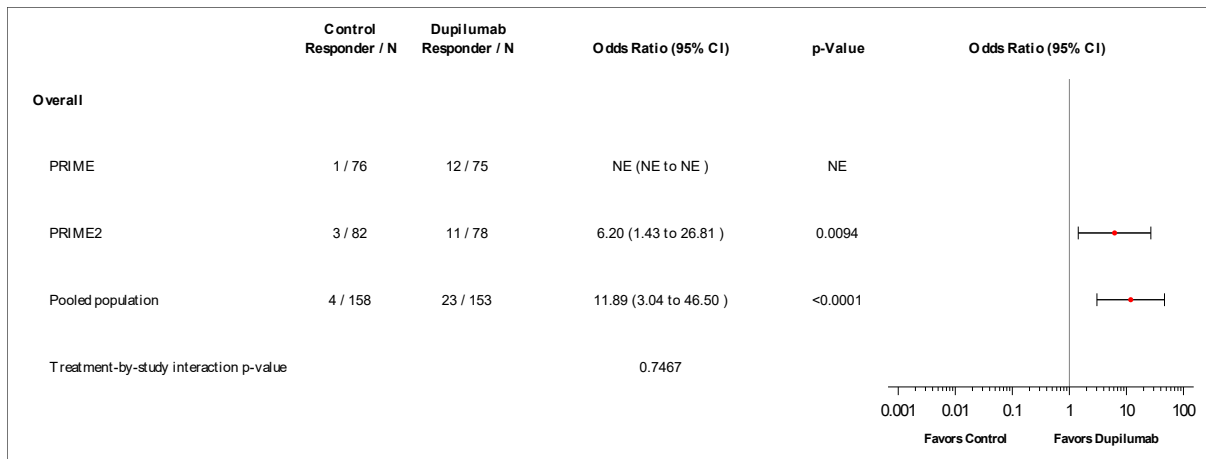


Abbildung 4-45: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

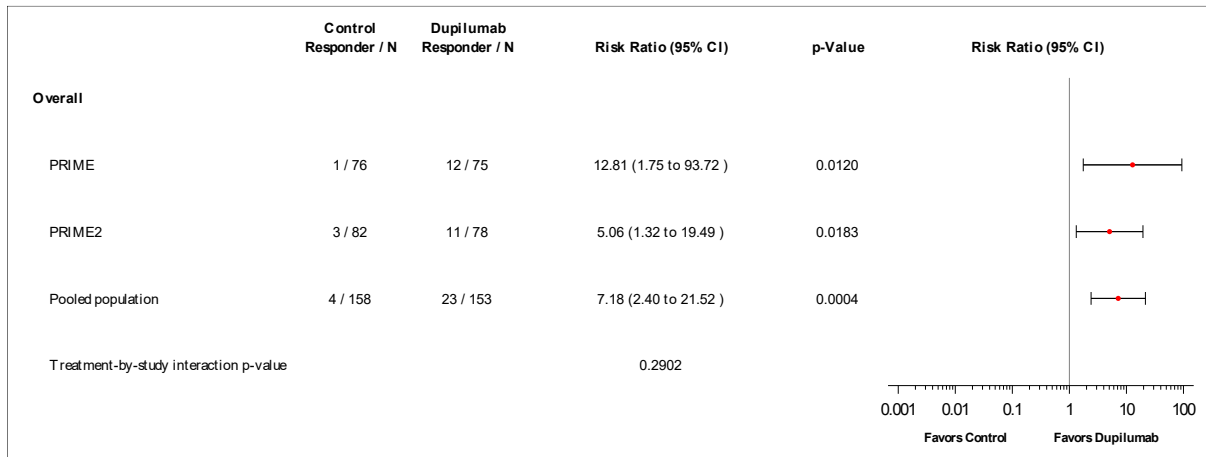


Abbildung 4-46: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-45 bis Abbildung 4-46). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

**4.3.1.3.1.7.2 Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2**

Tabelle 4-47: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	51 (68)	76	26 (34,2)	3,87 [1,83; 8,16]; <0,0001 1,95 [1,36; 2,80]; 0,0003 33,37 [17,41; 49,34]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	52 (66,7)	82	22 (26,8)	5,99 [2,86; 12,51]; <0,0001 2,90 [1,85; 4,57]; <0,0001 44,27 [29,33; 59,20]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	103 (67,3)	158	48 (30,4)	4,82 [2,85; 8,15]; <0,0001 2,35 [1,76; 3,12]; <0,0001 39,01 [28,06; 49,95]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 67,3 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen PGIS von 1 oder 2 im Vergleich zu 30,4 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-47). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch höchst signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

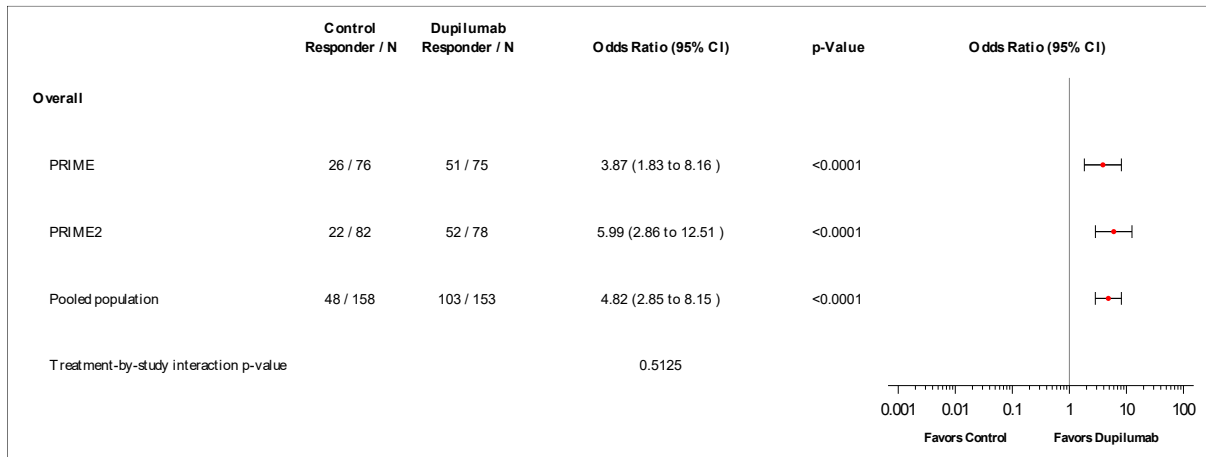


Abbildung 4-47: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

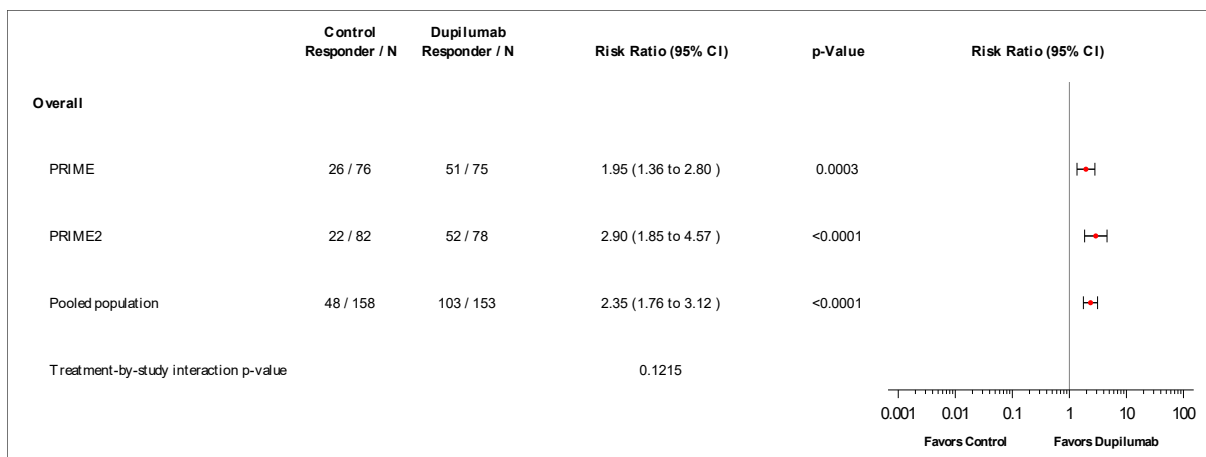


Abbildung 4-48: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-47 bis Abbildung 4-48). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

**4.3.1.3.1.7.3 Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-48: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	3,28 (0,45)	74	2,18 (0,73)	-1,64 (0,17)	76	3,29 (0,46)	65	2,83 (0,82)	-0,78 (0,18)	-0,75 [-0,99; -0,50]; <0,0001	-1,01 [-1,35; -0,68]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	3,74 (0,55)	75	2,27 (0,84)	-1,63 (0,18)	82	3,72 (0,48)	62	2,92 (0,91)	-0,89 (0,17)	-0,74 [-1,03; -0,44] <0,0001	-0,85 [-1,19; -0,51]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	3,71 (0,52)	149	2,22 (0,79)	-1,64 (0,1)	158	3,65 (0,49)	127	2,87 (0,86)	-0,93 (0,1)	-0,71 [-0,90; -0,52] <0,0001	-0,88 [-1,12; -0,65]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-48). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-49 bis Abbildung 4-51 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Krankheitsschwere, erhoben mittels PGIS. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des PGIS im Dupilumab-Arm ab.

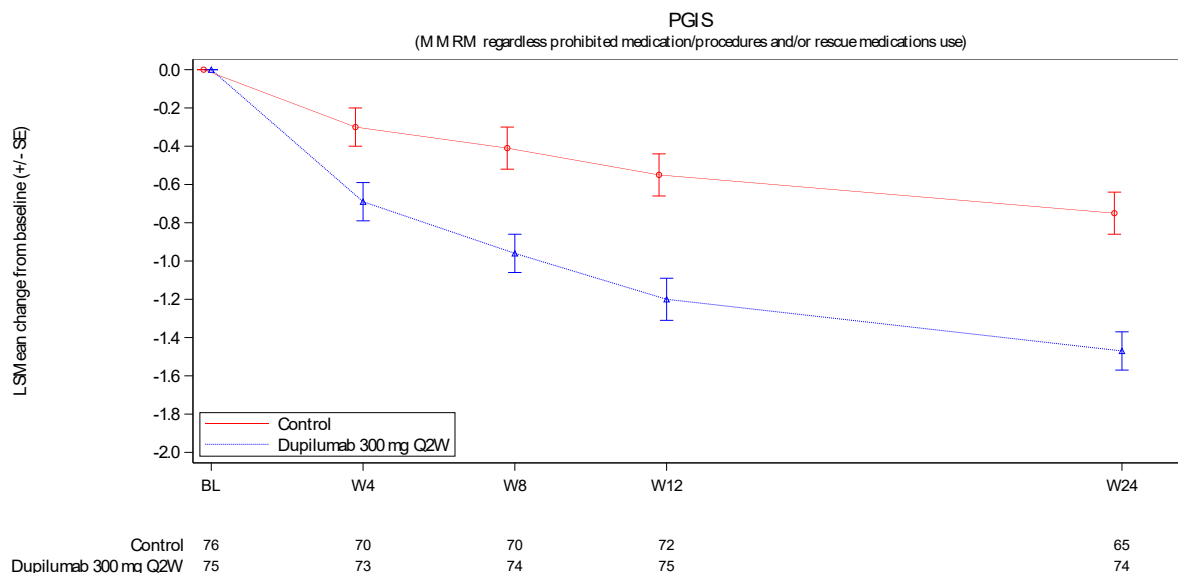


Abbildung 4-49: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME



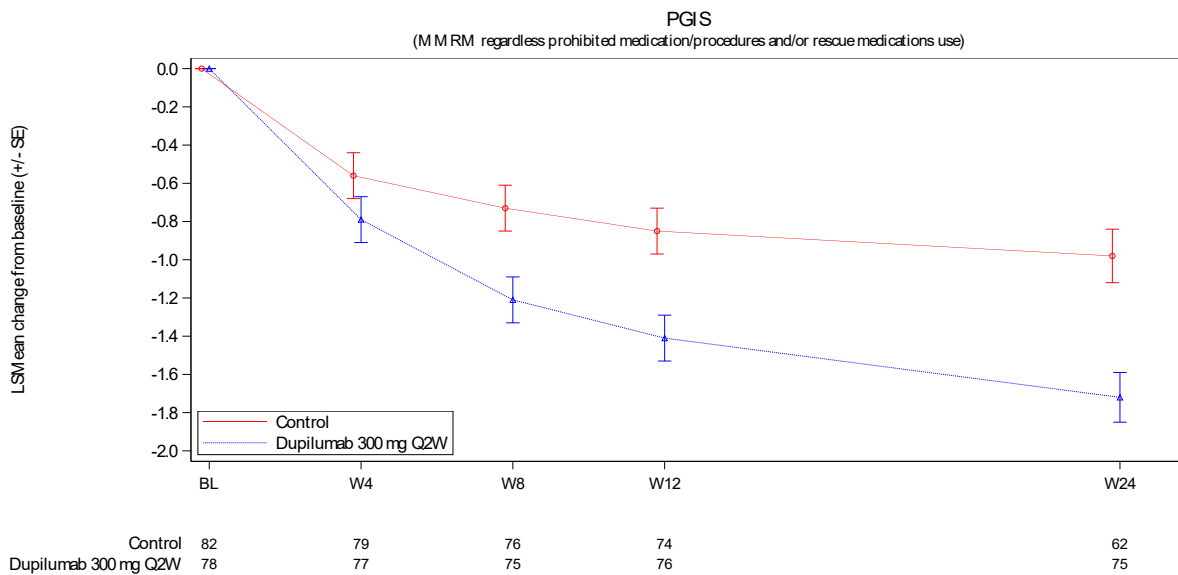


Abbildung 4-50: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

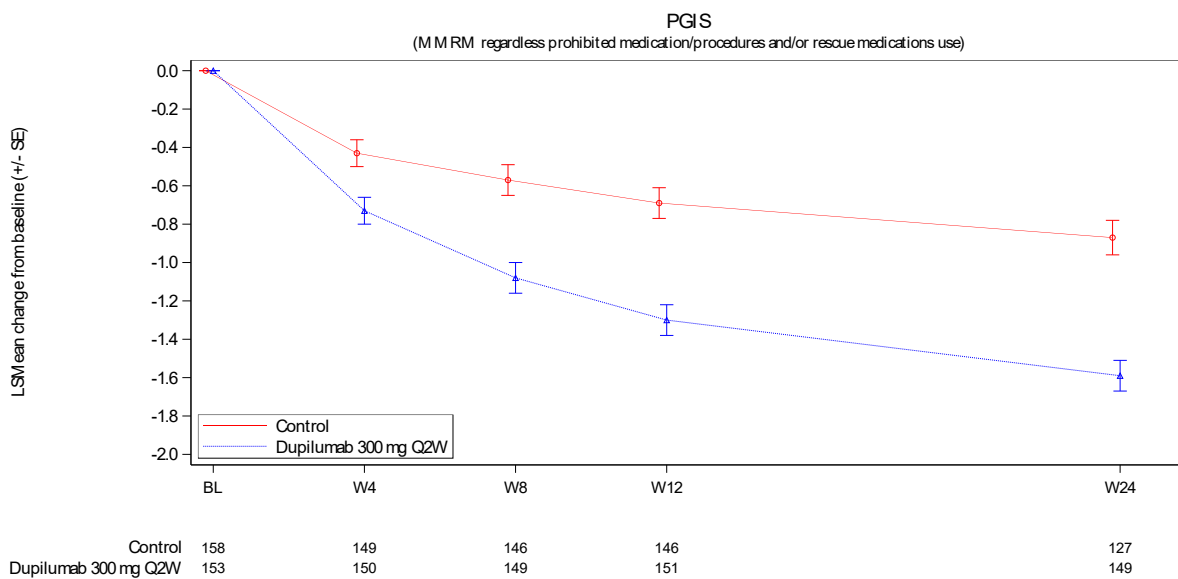


Abbildung 4-51: Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

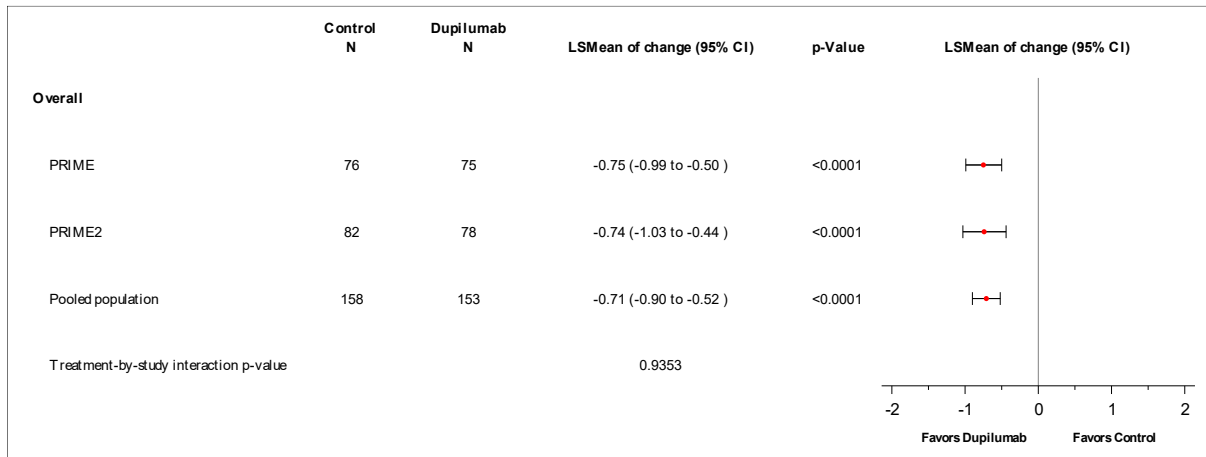


Abbildung 4-52: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

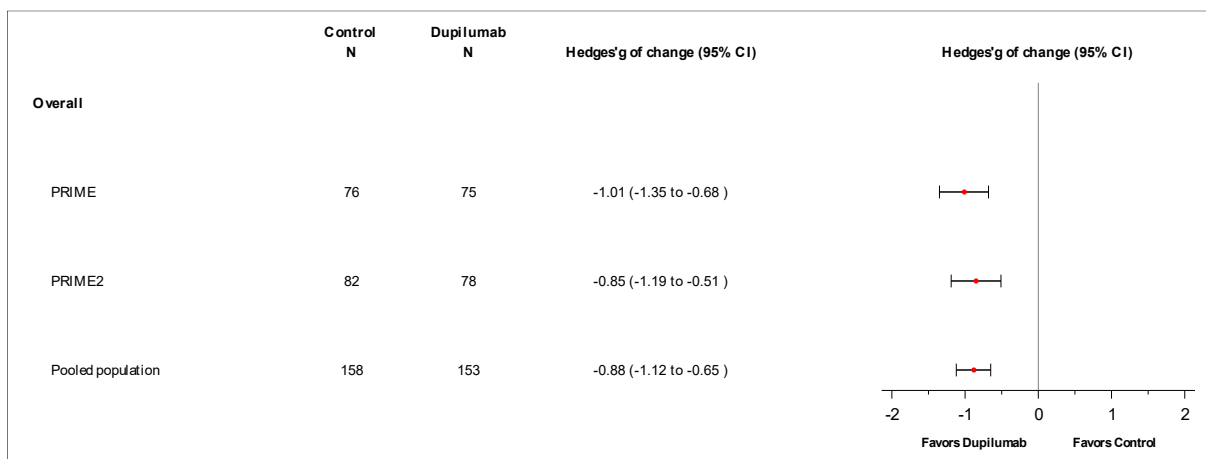


Abbildung 4-53: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-52 und Abbildung 4-53). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.8 Morbidität: PAS – RCT**

Tabelle 4-49: Operationalisierung des PAS

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Der <i>Prurigo Activity Score</i> (PAS) ist ein durch den Arzt ausgefüllter Fragebogen zur Evaluation und Überwachung der PN-Läsionen, welcher von Experten in der Indikation Prurigo nodularis entwickelt wurde [30]. Die in den Studien PRIME und PRIME2 verwendete Version 1.0 des PAS besteht aus 5 Items, welche die Einschätzung der PN-Läsionen erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Art der Läsionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Welche Arten von Läsionen sind sichtbar (Papeln, Knoten, etc.) (Item 1a)</li> <li>○ Welche Art von Läsionen ist vorherrschend? (Item 1b)</li> </ul> </li> <li>• Geschätzte Anzahl der Läsionen (Item 2)</li> <li>• Verteilung der Läsionen auf Bereiche des Körpers (Item 3)</li> <li>• Exakte Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Körperbereich (Item 4)</li> <li>• Exkoration/Verkrustung und Abheilung der Läsionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anteil der Läsionen mit Exkoration/Krusten (Item 5a)</li> <li>○ Anteil der abgeheilten Läsionen (Item 5b)</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle Items des PAS wurden in der Validierungsstudie separat ausgewertet und validiert [30].</p> <p>Von Relevanz für die Auswertung im Rahmen von klinischen Studien sind die Items 2, 4 und 5b, da sie zuverlässige Aussagen zum Behandlungserfolg erlauben. Item 2 und 4 beziehen sich auf die Anzahl der Läsionen und Item 5b auf den Anteil der abgeheilten Läsionen. Die Items 1 und 3 der Version 1.0 sind deskriptiver Natur, die Auswertung dieser Items war nicht im SAP der Studien PRIME und PRIME2 präspezifiziert. Item 2 erfasst die Anzahl der Läsionen in definierten Kategorien – da dies der Fragestellung des IGA-PN-S entspricht, bietet dieses Item keinen zusätzlichen Informationsgehalt und es wird von der Darstellung im Dossier abgesehen. Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit <math>\geq 75</math> % abgeheilten Läsionen in Item 5b des PAS 1.0 zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen in Item 5b des PAS 1.0 zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS 1.0 zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PAS 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PAS 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 $\geq 75$ % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS

Tabelle 4-51: Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	46 (61,3)	76	13 (17,1)	7,28 [3,18; 16,71]; <0,0001 3,24 [1,91; 5,49]; <0,0001 42,48 [27,64; 57,31]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	50 (64,1)	82	20 (24,4)	5,97 [2,78; 12,81]; <0,0001 2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,66 [27,93; 57,40]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	96 (62,7)	158	33 (20,9)	6,53 [3,72; 11,45]; <0,0001 3,07 [2,16; 4,36]; <0,0001 42,57 [32,11; 53,03]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 62,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm mindestens 75 % abgeheilte Läsionen im Item 5b des PAS im Vergleich zu 20,9 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-51). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch höchst signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

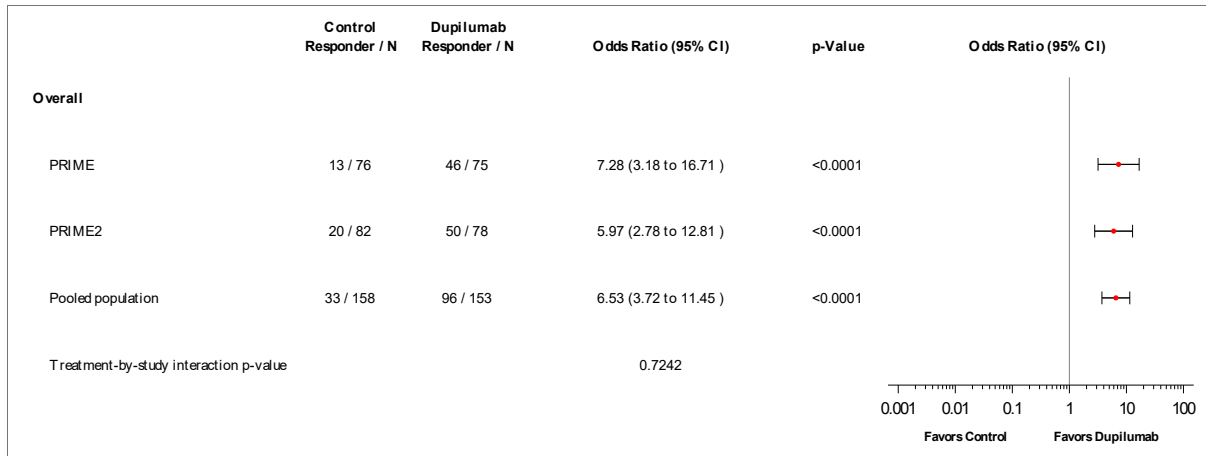


Abbildung 4-54: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

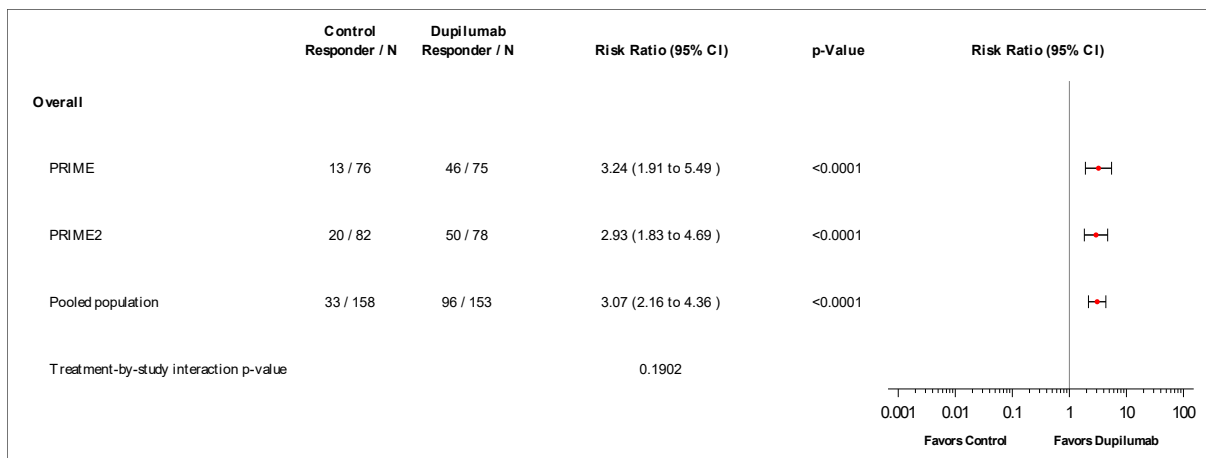


Abbildung 4-55: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-54 bis Abbildung 4-55). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

**4.3.1.3.1.8.2 Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS**

Tabelle 4-52: Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	11 (14,7)	76	2 (2,6)	6,87 [1,33; 35,42]; 0,0108 6,03 [1,24; 29,34]; 0,0260 12,95 [3,56; 22,33]; 0,0069
24 Wochen	78	17 (21,8)	82	3 (3,7)	7,75 [1,77; 34,04]; 0,0021 7,31 [1,57; 33,98]; 0,0112 16,41 [6,48; 26,33]; 0,0012
24 Wochen	153	28 (18,3)	158	5 (3,2)	7,35 [2,45; 22,04]; <0,0001 6,69 [2,22; 20,17]; 0,0007 14,74 [7,88; 21,59]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolte Population 18,3 % der Patienten im Dupilumab-Arm 100 % abgeheilte Läsionen im Item 5b des PAS im Vergleich zu 3,2 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-52). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

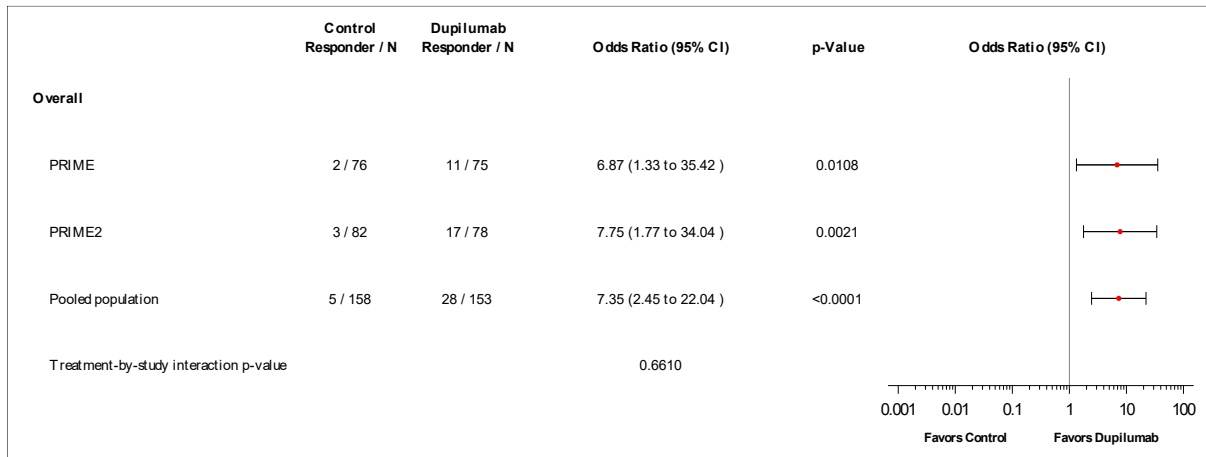


Abbildung 4-56: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

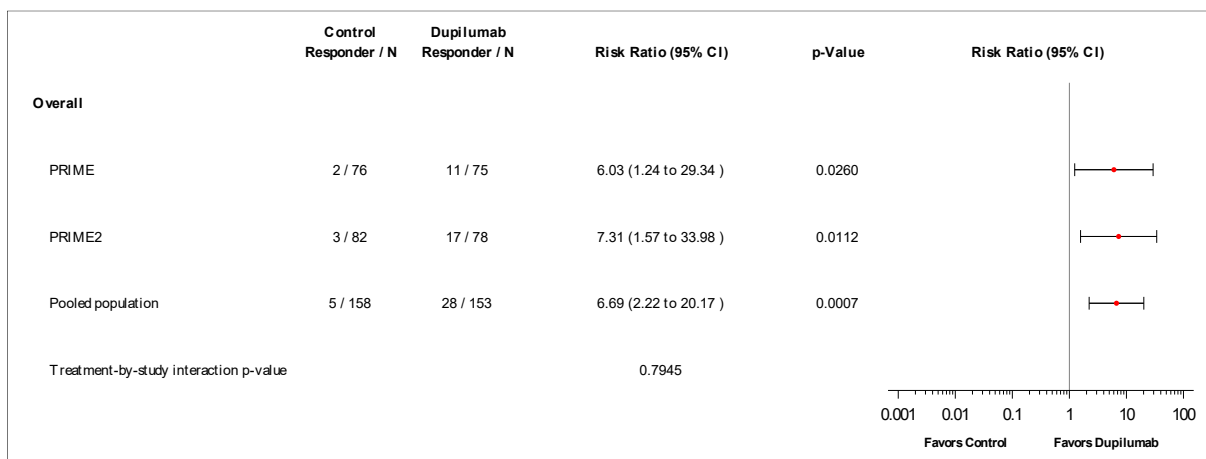


Abbildung 4-57: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-57). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.



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

**4.3.1.3.1.8.3 Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-53: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	27,04 (26,67)	74	8,76 (17,2)	-15,03 (2,52)	75	25,08 (16,65)	65	18,03 (19,13)	-6,38 (2,64)	-8,65 [-13,90; -3,39] 0,0013	-0,54 [-0,87; -0,21]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	25,62 (18,73)	75	5,49 (7,44)	-22,75 (2,49)	82	26,4 (18,76)	61	14,87 (17,92)	-10,68 (2,45)	-12,07 [-16,27; -7,87] <0,0001	-0,95 [-1,28; -0,62]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	26,31 (22,9)	149	7,11 (13,16)	-17,75 (1,8)	157	25,77 (17,74)	126	16,50 (18,55)	-8,02 (1,79)	-9,73 [-13,11; -6,35] <0,0001	-0,68 [-0,92; -0,44]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-53). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-58 bis Abbildung 4-60 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verringerung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers, erhoben mittels Item 4 des PAS, gegenüber dem Ausgangswert. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung im Dupilumab-Arm ab.

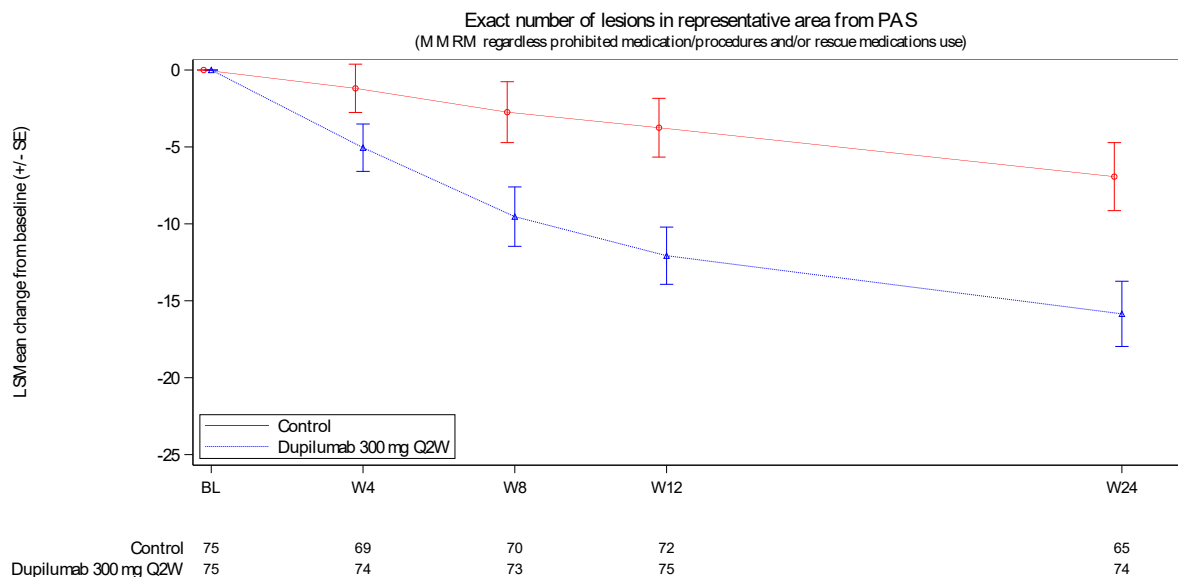


Abbildung 4-58: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

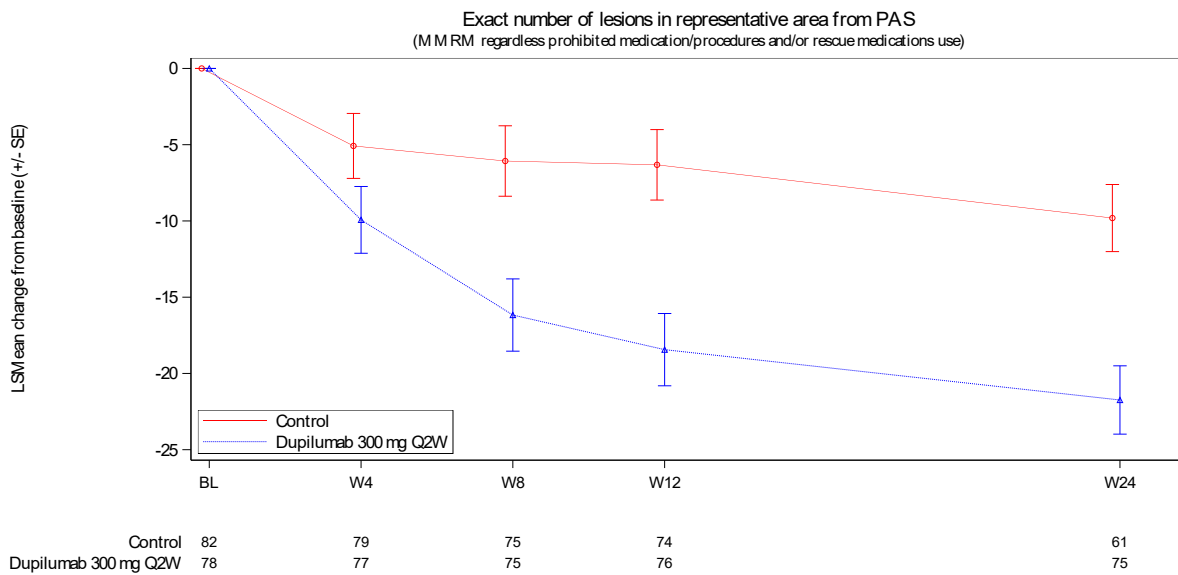


Abbildung 4-59: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

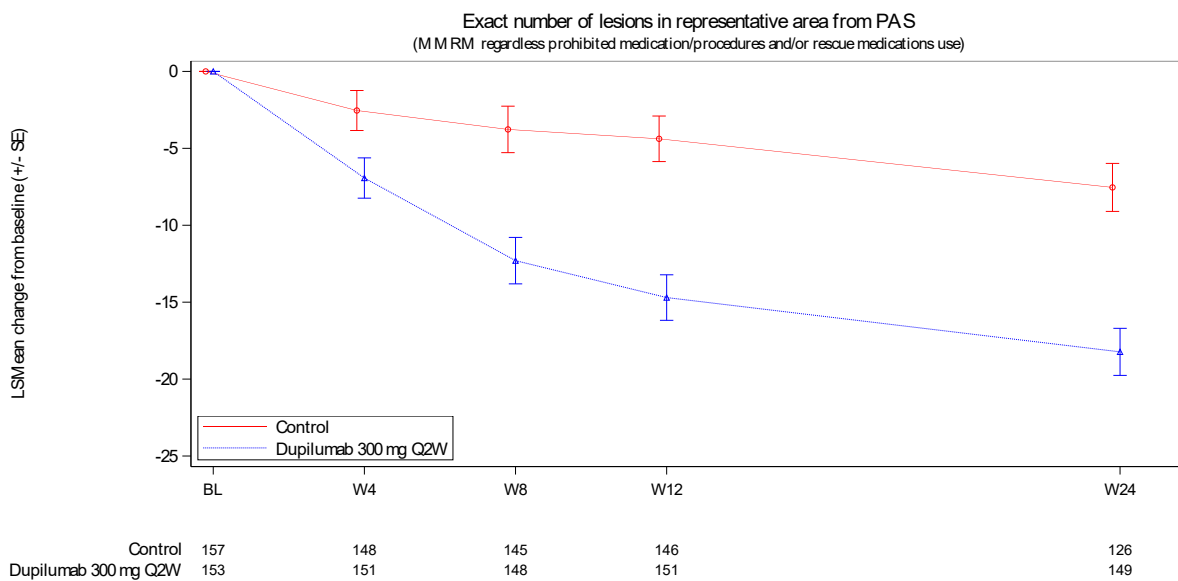


Abbildung 4-60: Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

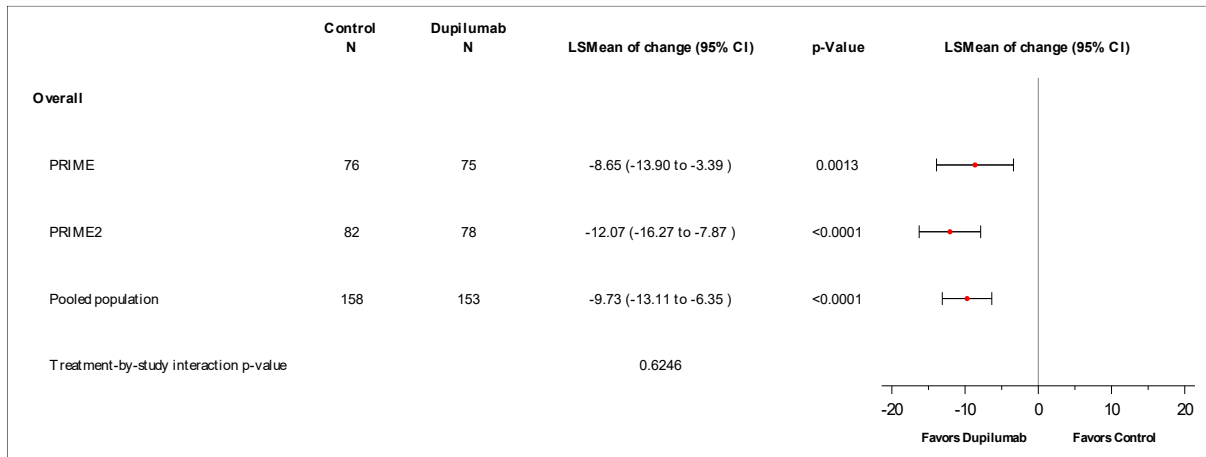


Abbildung 4-61: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

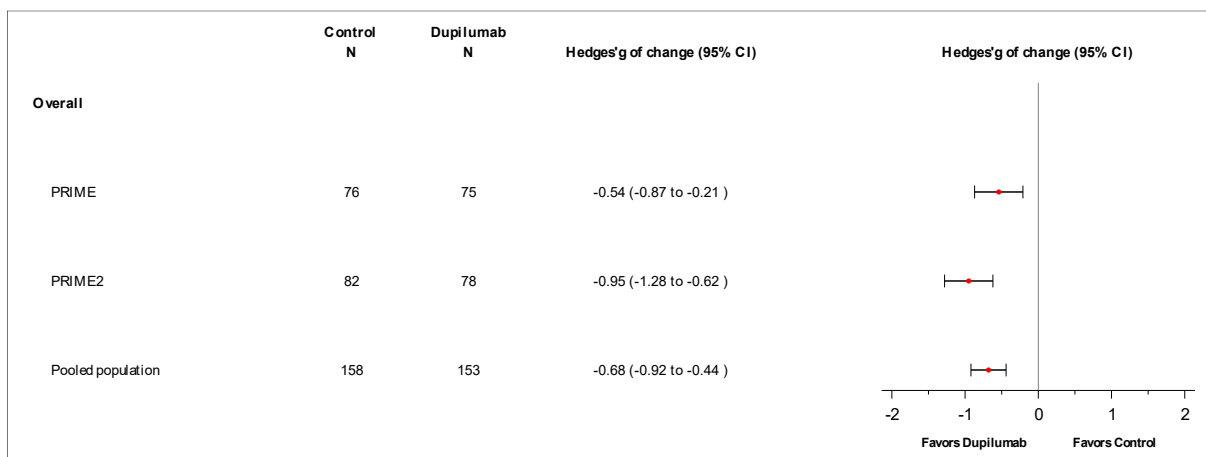


Abbildung 4-62: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-61 und Abbildung 4-62). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.9 Morbidität: IGA-PN-S – RCT

Tabelle 4-54: Operationalisierung des IGA-PN-S

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Der <i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Stage</i> (IGA-PN-S) ist ein durch den Arzt berichteter Endpunkt zur Erhebung des Schweregrads der PN, welcher auf einer 5-Punkte-Skala erfasst wird.</p> <p>Der IGA-PN-S beschreibt den Schweregrad der PN, die Einteilung in Schweregrade basiert hierbei auf der Anzahl der PN-Läsionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 0 / <i>clear</i> (<i>erscheinungsfrei</i>): 0 PN-Läsionen</li> <li>• Grad 1 / <i>almost clear</i> (<i>nahezu erscheinungsfrei</i>): 1–5 PN-Läsionen</li> <li>• Grad 2 / <i>mild</i> (<i>leicht</i>): 6–19 PN-Läsionen</li> <li>• Grad 3 / <i>moderate</i> (<i>mittelschwer</i>): 20–100 PN-Läsionen</li> <li>• Grad 4 / <i>severe</i> (<i>schwer</i>): &gt; 100 PN-Läsionen</li> </ul> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des IGA-PN-S zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

*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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IGA-PN-S 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt IGA-PN-S 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 Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1

Tabelle 4-56: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	36 (48,0)	76	15 (19,7)	3,71 [1,69; 8,11]; 0,0008 2,32 [1,36; 3,95]; 0,0019 27,18 [12,13; 42,22]; 0,0004
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	38 (48,7)	82	14 (17,1)	4,58 [2,14; 9,77]; <0,0001 3,04 [1,69; 5,46]; 0,0002 32,86 [18,22; 47,51]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	74 (48,4)	158	29 (18,4)	4,14 [2,40; 7,13]; <0,0001 2,65 [1,78; 3,93]; <0,0001 30,12 [19,61; 40,62]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 48,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine IGA-PN-S von 0 oder 1 im Vergleich zu 18,4 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-56). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch höchst signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

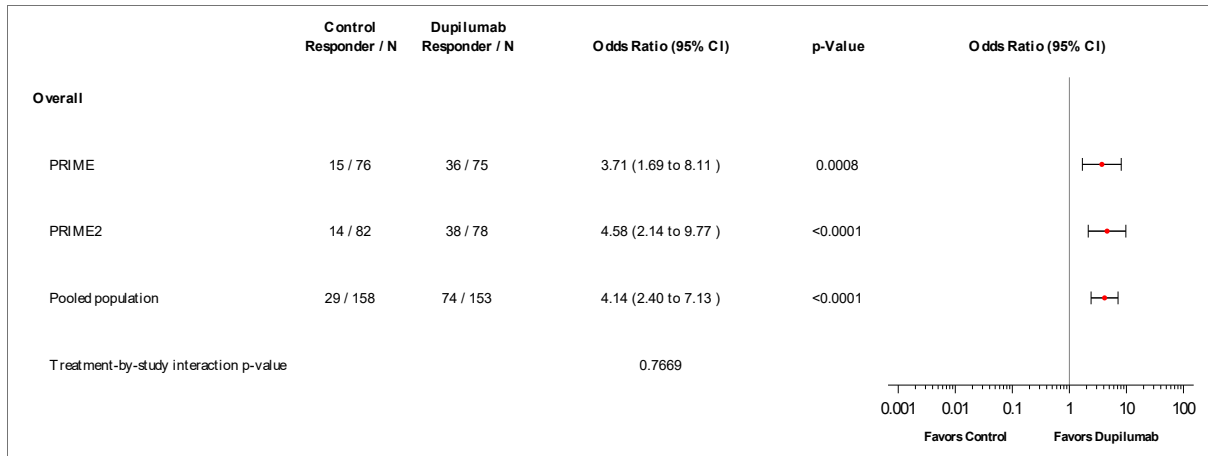


Abbildung 4-63: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

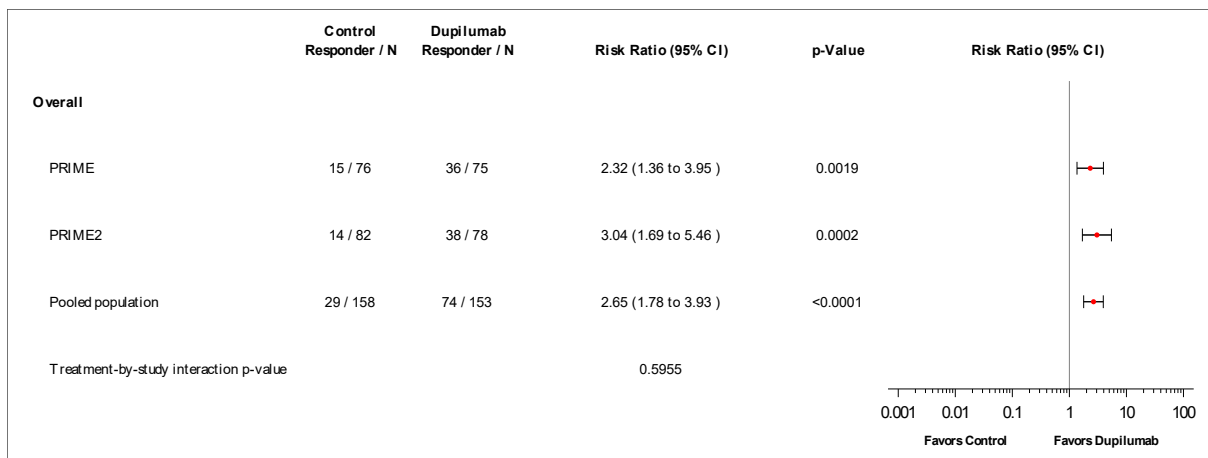


Abbildung 4-64: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-63 bis Abbildung 4-64). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.



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

**4.3.1.3.1.9.2 Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-57: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	3,28 (0,45)	74	1,57 (1,12)	-1,64 (0,17)	75	3,29 (0,46)	65	2,46 (1,11)	-0,78 (0,18)	-0,86 [-1,21; -0,51] <0,0001	-0,82 [-1,15; -0,49]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	3,37 (0,49)	75	1,63 (1,08)	-2,11 (0,21)	82	3,4 (0,49)	59	2,44 (1,12)	-1,17 (0,2)	-0,94 [-1,29; -0,60] <0,0001	-0,94 [-1,28; -0,60]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	3,33 (0,47)	149	1,60 (1,10)	-1,84 (0,13)	156	3,35 (0,48)	124	2,45 (1,11)	-0,97 (0,13)	-0,86 [-1,11; -0,62] <0,0001	-0,83 [-1,07; -0,59]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-57). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-65 bis Abbildung 4-67 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verringerung der Anzahl der PN-Läsionen, erhoben mittels IGA-PN-S. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des IGA-PN-S im Dupilumab-Arm ab.

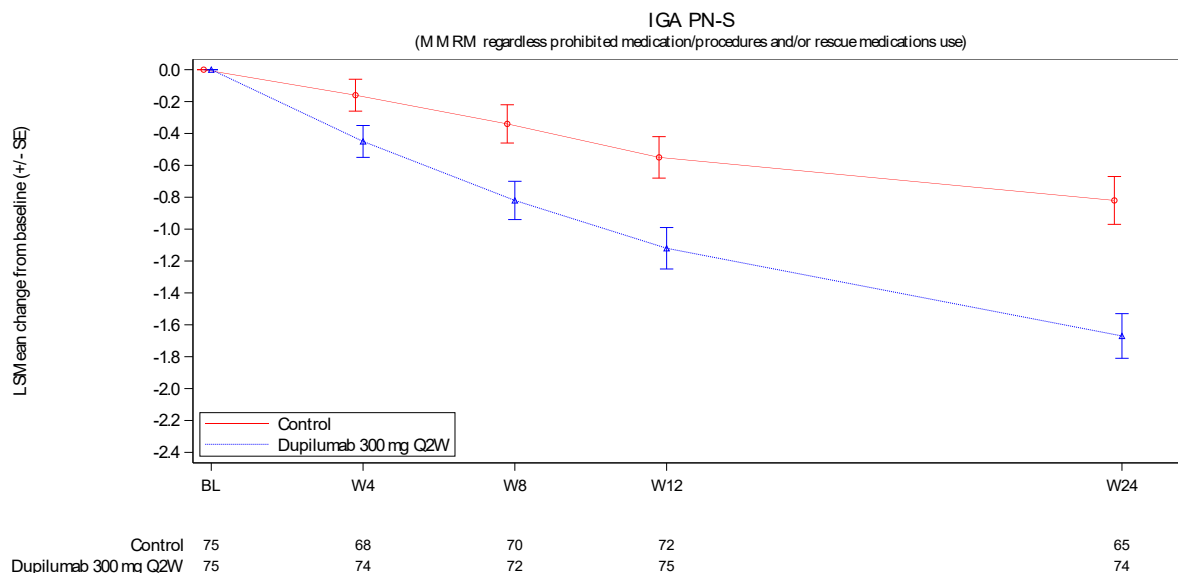


Abbildung 4-65: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

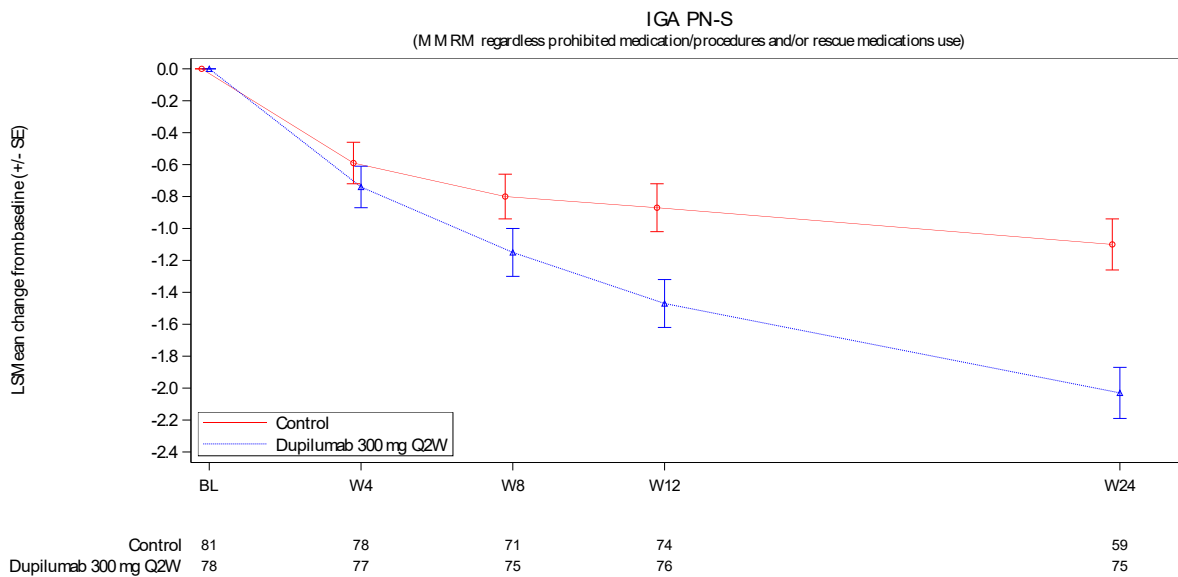


Abbildung 4-66: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

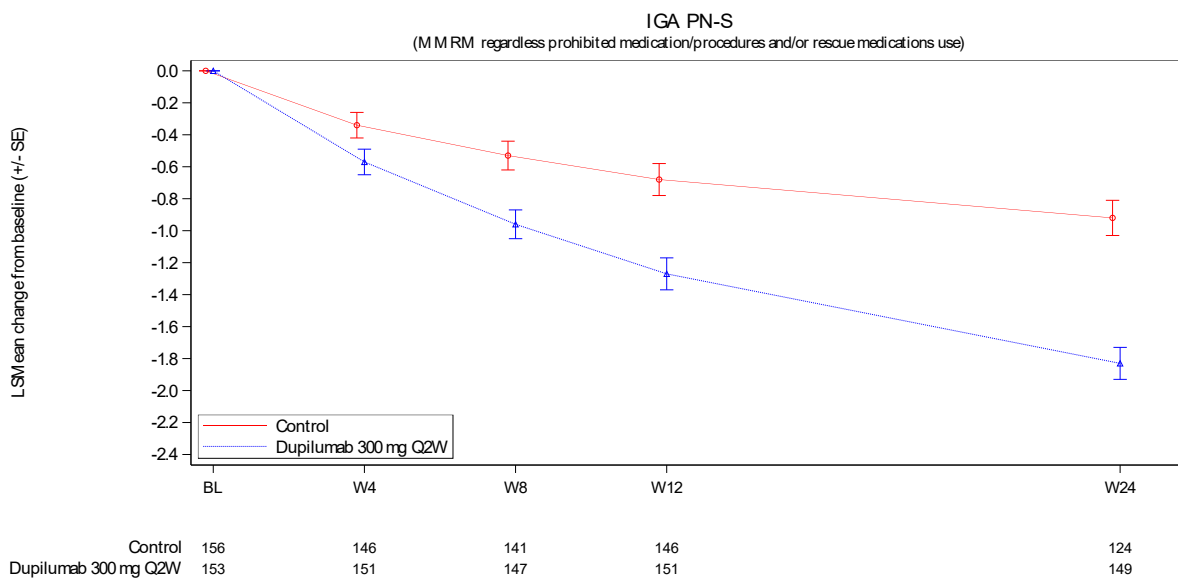


Abbildung 4-67: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

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.

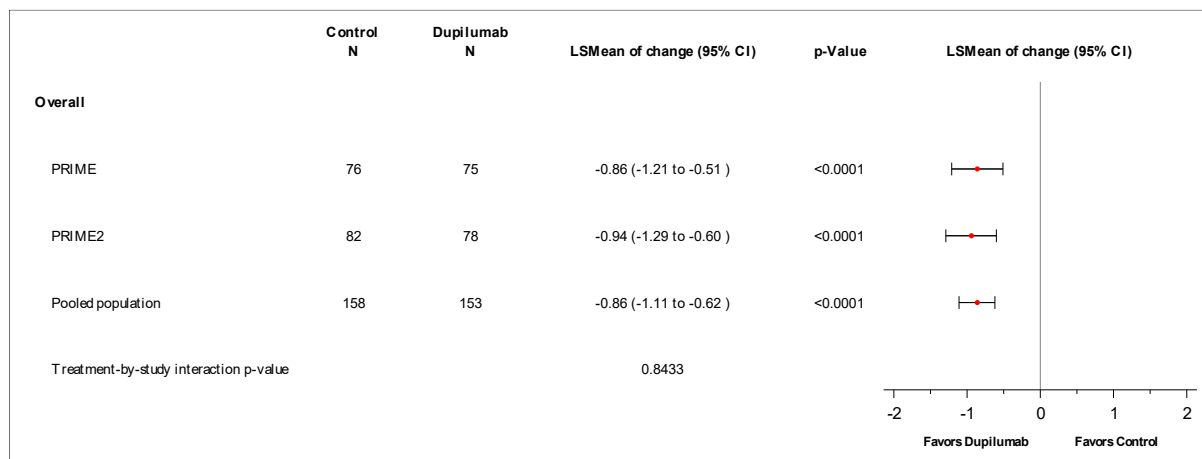


Abbildung 4-68: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

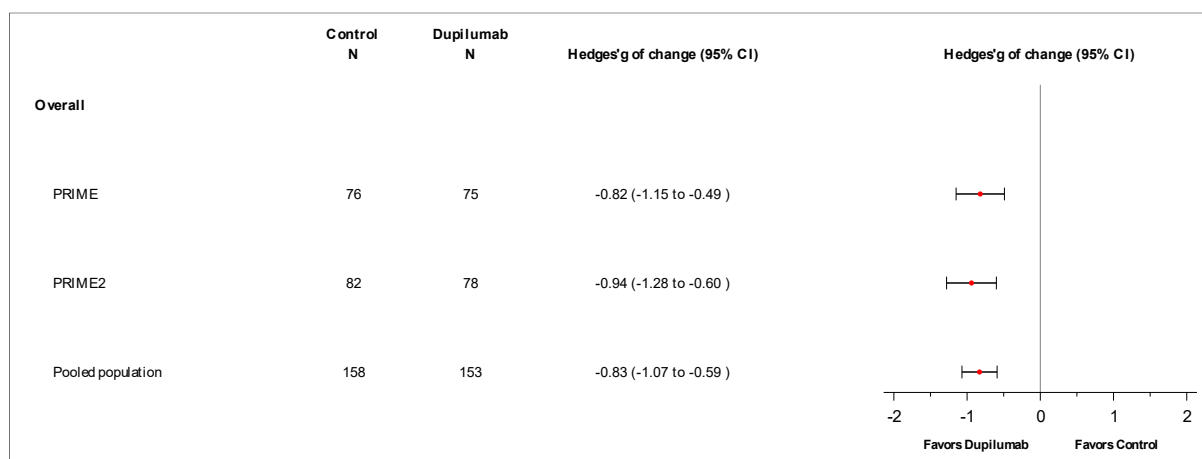


Abbildung 4-69: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-68 und Abbildung 4-69). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.10 Morbidität: IGA-PN-A – RCT**

Tabelle 4-58: Operationalisierung des IGA-PN-A

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Der <i>Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis Activity</i> (IGA-PN-A) ist ein durch den Arzt berichteter Endpunkt zur Erhebung der Aktivität der PN, welcher auf einer 5-Punkte-Skala erfasst wird.</p> <p>Der IGA-PN-A erhebt die Aktivität der PN und basiert auf dem Anteil der Läsionen mit Exkorationen oder Krusten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 0 / <i>clear</i> (erscheinungsfrei): 0% Exkorationen/Krusten</li> <li>• Grad 1 / <i>almost clear</i> (nahezu erscheinungsfrei): Bis zu 10 %</li> <li>• Grad 2 / <i>mild</i> (leicht): 11–25 %</li> <li>• Grad 3 / <i>moderate</i> (mittelschwer): 26–75 %</li> <li>• Grad 4 / <i>severe</i> (schwer): 76–100 %</li> </ul> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des IGA-PN-A zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IGA-PN-A 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt IGA-PN-A für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.1.10.1 Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1

Tabelle 4-60: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	48 (64)	76	16 (21,1)	7,49 [3,21; 17,48]; <0,0001 2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,63 [28,11; 57,15]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	43 (55,1)	82	16 (19,5)	5,67 [2,63; 12,20]; <0,0001 3,27 [1,88; 5,69]; <0,0001 38,98 [24,36; 53,59]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	91 (59,5)	158	32 (20,3)	6,44 [3,65; 11,37]; <0,0001 3,08 [2,15; 4,42]; <0,0001 40,74 [30,43; 51,05]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 59,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine IGA-PN-A von 0 oder 1 im Vergleich zu 20,3 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-60). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch höchst signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

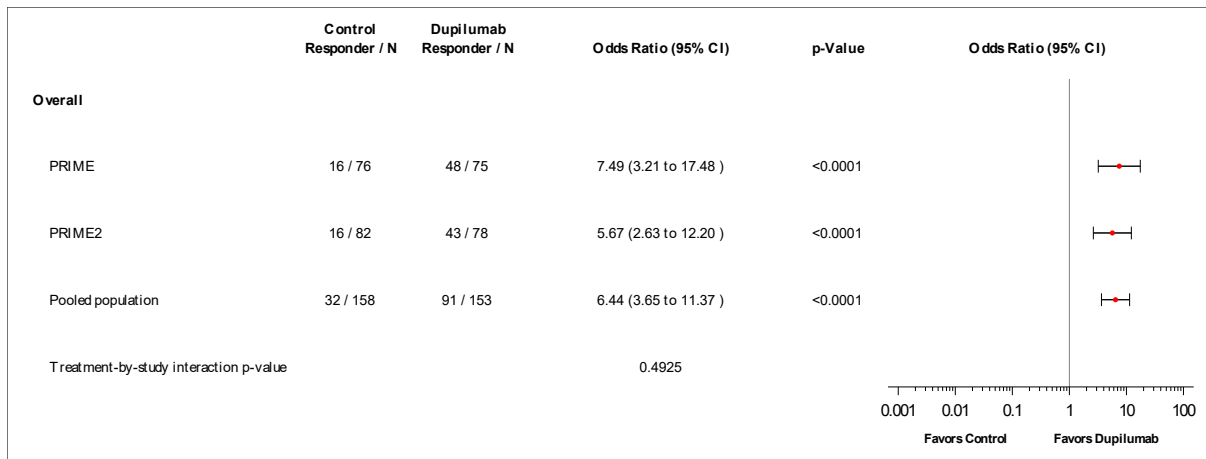


Abbildung 4-70: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

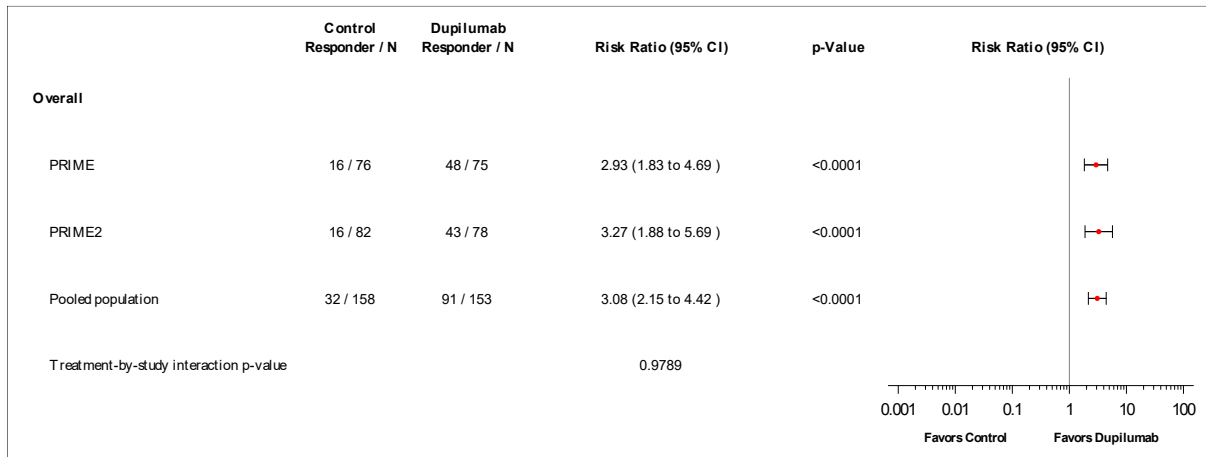


Abbildung 4-71: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1 zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-70 bis Abbildung 4-71). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.



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

**4.3.1.3.1.10.2 Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-61: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	3,35 (0,56)	74	1,27 (1,04)	-1,97 (0,17)	75	3,33 (0,62)	65	2,42 (1,14)	-0,82 (0,18)	-1,16 [-1,51; -0,80] <0,0001	-1,07 [-1,40; -0,74]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	3,36 (0,56)	75	1,45 (1,09)	-2,03 (0,22)	81	3,37 (0,62)	59	2,31 (1,13)	-1,05 (0,21)	-0,97 [-1,34; -0,60] <0,0001	-0,89 [-1,23; -0,55]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	3,35 (0,56)	149	1,36 (1,07)	-1,97 (0,14)	156	3,35 (0,62)	124	2,36 (1,14)	-0,96 (0,14)	-1,01 [-1,27; -0,75] <0,0001	-0,93 [-1,17; -0,69]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-61). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-72 bis Abbildung 4-74 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verringerung der Aktivität der PN-Läsionen, erhoben mittels IGA-PN-A. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des IGA-PN-A im Dupilumab-Arm ab.

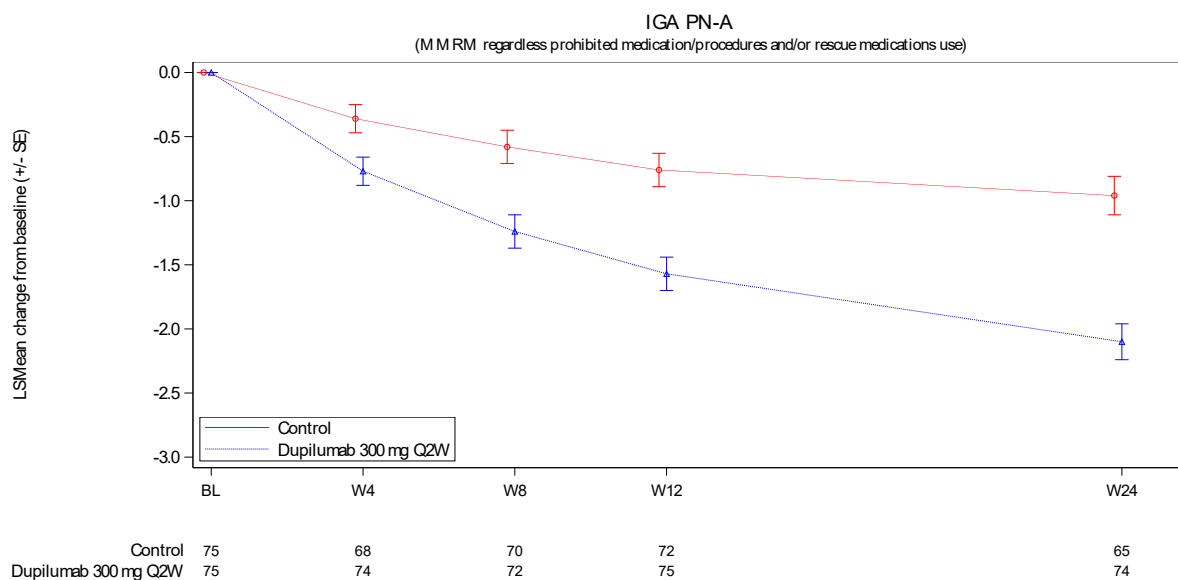


Abbildung 4-72: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

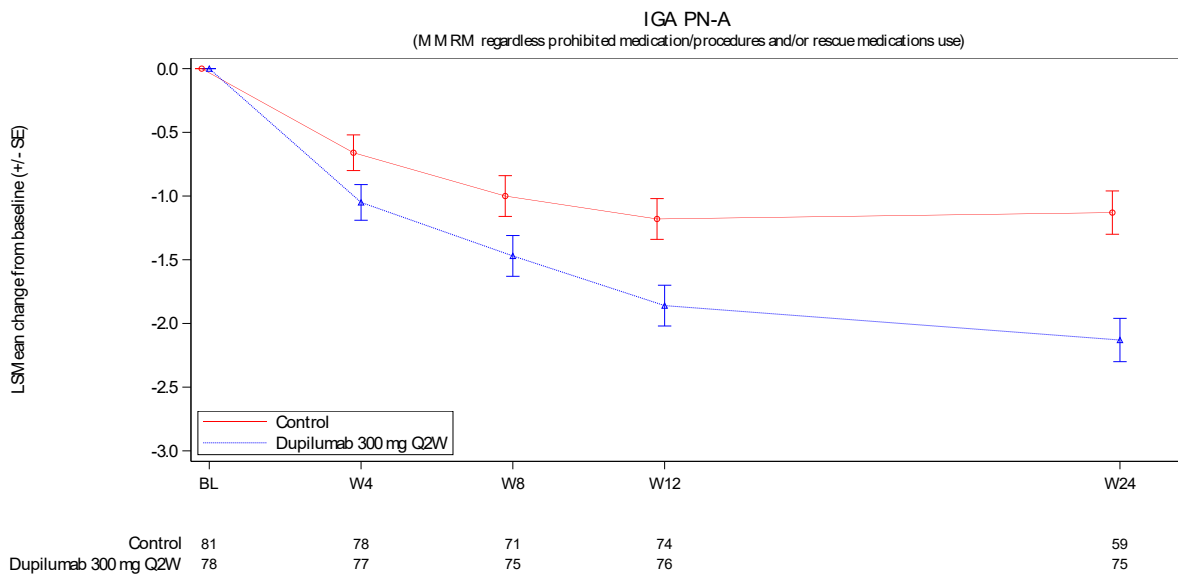


Abbildung 4-73: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

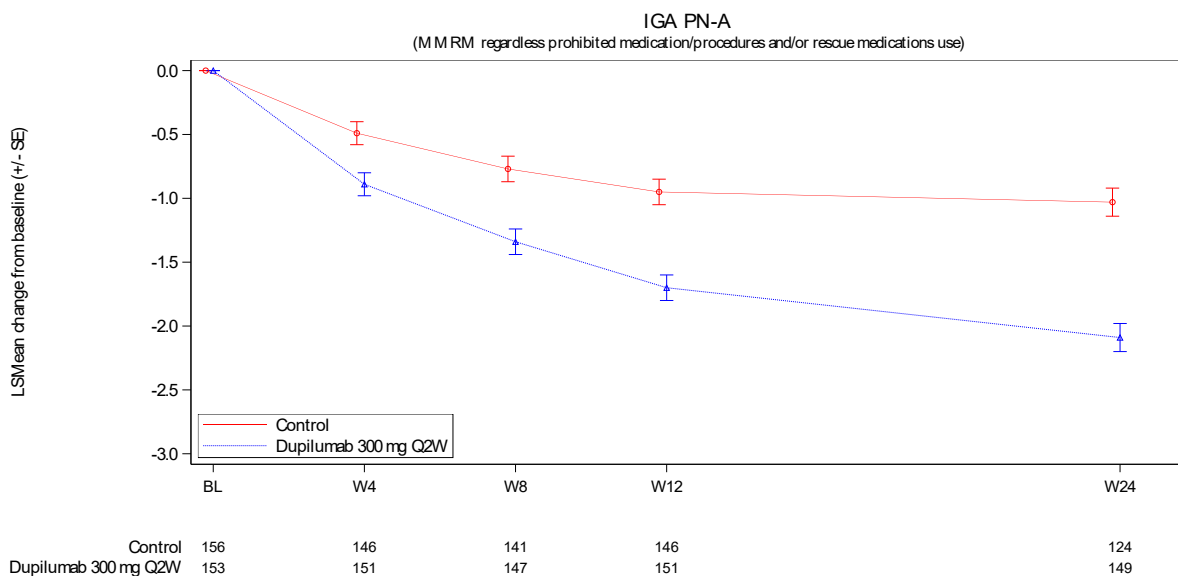


Abbildung 4-74: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

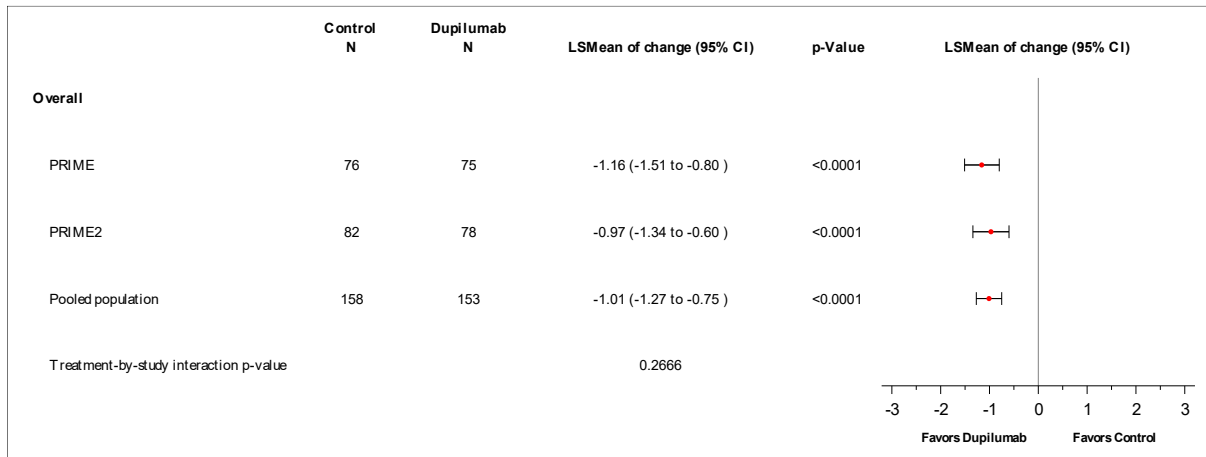


Abbildung 4-75: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

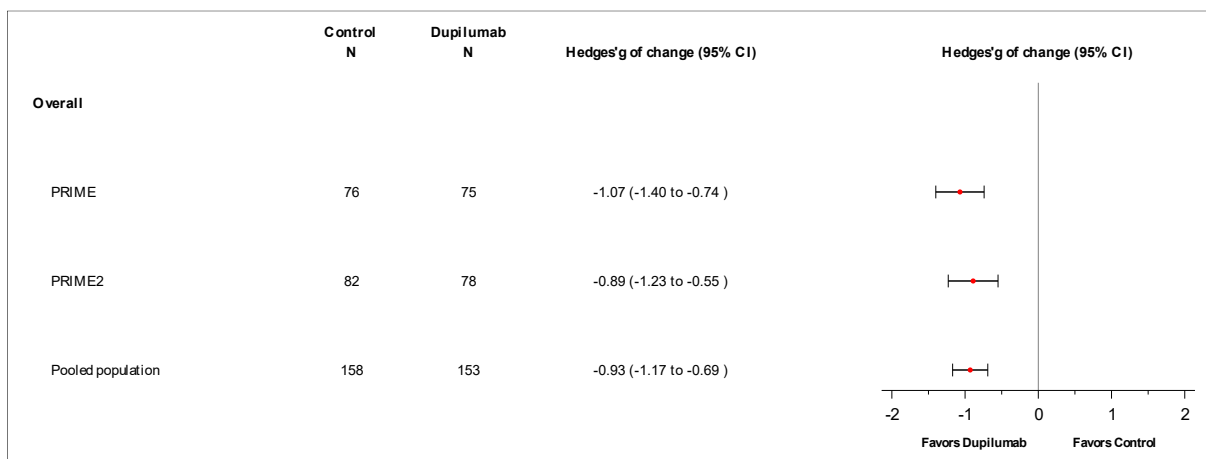


Abbildung 4-76: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-75 und Abbildung 4-76). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.11 Morbidität: HADS – RCT**

Tabelle 4-62: Operationalisierung des HADS

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Die <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (HADS) ist ein validiertes und patientenberichtetes Instrument zur Beurteilung von Angstsymptomen und Depression während der vergangenen Woche. Die HADS setzt sich aus 2 Subskalen (HADS-A (Angst) und HADS-D (Depression)) mit jeweils 7 Items zusammen, die auf einer 4-Punkte-Skala (0-3) bewertet werden. Ein Wert von 3 gibt hierbei die höchste Angst- oder Depressionsstufe an. Die HADS-Subskalen können jeweils Werte von 0-21 Punkten annehmen, wobei ein höherer Wert einer größeren Belastung in Bezug auf die Angst oder Depressionen entspricht. Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 3,15</math> Punkten in der HADS-A zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 3,15</math> Punkten in der HADS-D zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von <math>\geq 6,3</math> Punkten im HADS-Gesamtscore zu Woche 24</li> <li>• Veränderung der HADS-A zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Veränderung der HADS-D zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Veränderung des HADS-Gesamtscores zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HADS 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
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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

#### 4.3.1.3.1.11.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A

Tabelle 4-64: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	29 (38,7)	76	16 (21,1)	2,98 [1,31; 6,81]; 0,0104 2,02 [1,17; 3,50]; 0,0121 20,05 [5,81; 34,28]; 0,0058
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	36 (46,2)	82	17 (20,7)	3,08 [1,50; 6,35]; 0,0016 2,13 [1,31; 3,47]; 0,0025 25,14 [10,11; 40,16]; 0,0010
<b>Gepoolte Analyse</b>					
24 Wochen	153	65 (42,5)	158	33 (20,9)	3,04 [1,76; 5,23]; <0,0001 2,08 [1,44; 3,00]; <0,0001 22,68 [12,30; 33,06]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 42,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A im Vergleich zu 20,9 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-64). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

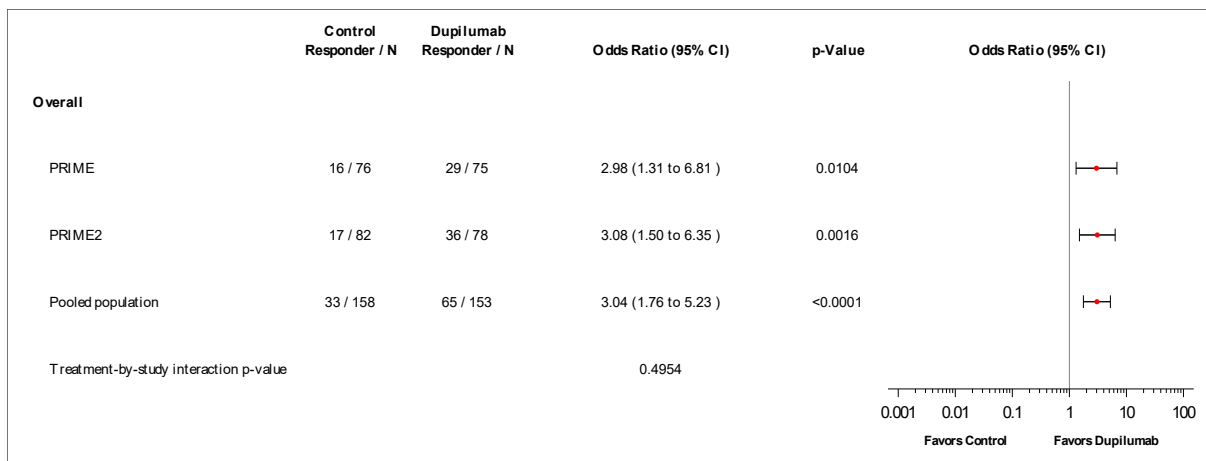


Abbildung 4-77: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

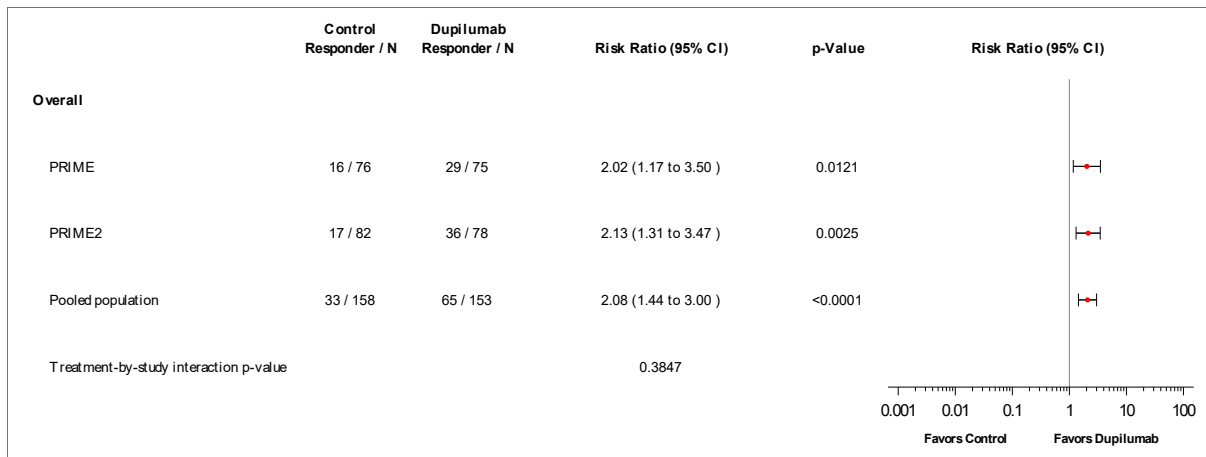


Abbildung 4-78: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-77 bis Abbildung 4-78). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudien-ergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.



#### 4.3.1.3.1.11.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D

Tabelle 4-65: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	21 (28)	76	12 (15,8)	2,17 [0,93; 5,06]; 0,072 1,86 [0,93; 3,74]; 0,0807 12,96 [-0,77; 26,69]; 0,0644
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	24 (30,8)	82	12 (14,6)	3,08 [1,33; 7,13]; 0,0064 2,38 [1,25; 4,52]; 0,0083 19,43 [5,97; 32,90]; 0,0047
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	45 (29,4)	158	24 (15,2)	2,60 [1,44; 4,71]; 0,0013 2,12 [1,32; 3,40]; 0,0018 16,31 [6,68; 25,93]; 0,0009
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 29,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D im Vergleich zu 15,2 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-65). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein beträchtlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

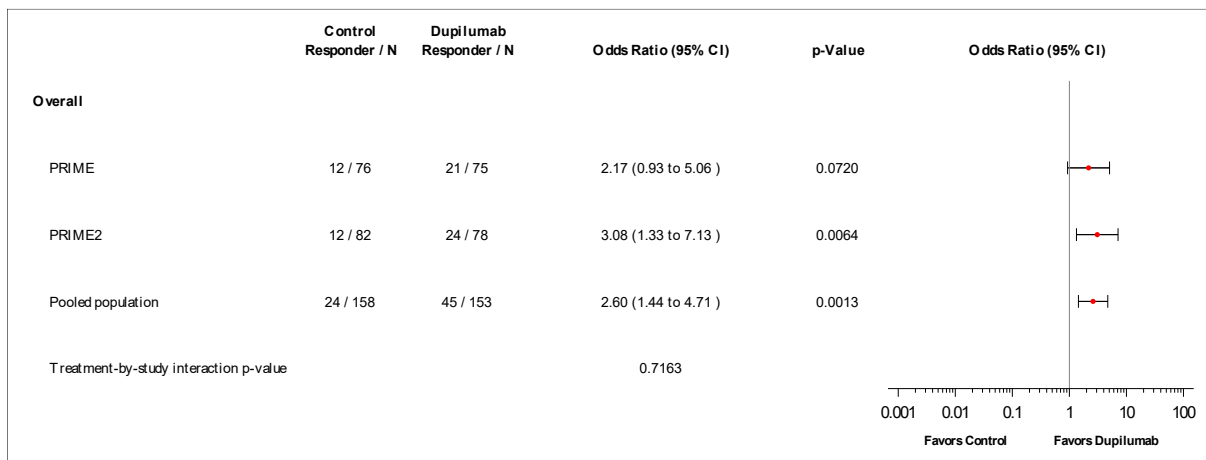


Abbildung 4-79: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

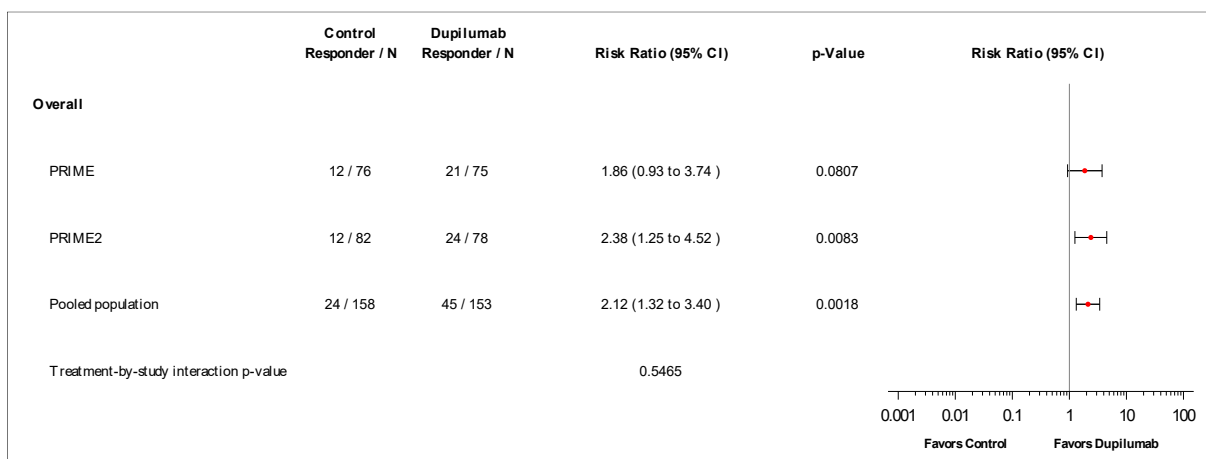


Abbildung 4-80: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-79 bis Abbildung 4-80). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudien-ergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

#### 4.3.1.3.1.11.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten im HADS-Gesamtscore

Tabelle 4-66: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 6,3$  Punkten im HADS-Gesamtscore

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	25 (33,3)	76	15 (19,7)	2,73 [1,15; 6,51]; 0,0235 1,90 [1,09; 3,32]; 0,0234 16,76 [3,15; 30,37]; 0,0158
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	28 (35,9)	82	14 (17,1)	2,87 [1,30; 6,37]; 0,0069 2,17 [1,20; 3,93]; 0,0102 19,74 [5,75; 33,72]; 0,0057
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	53 (34,6)	158	29 (18,4)	2,81 [1,56; 5,05]; 0,0004 2,04 [1,36; 3,06]; 0,0006 18,30 [8,53; 28,07]; 0,0002
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 34,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung von  $\geq 6,3$  Punkten im HADS-Gesamtscore im Vergleich zu 18,4 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-66). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

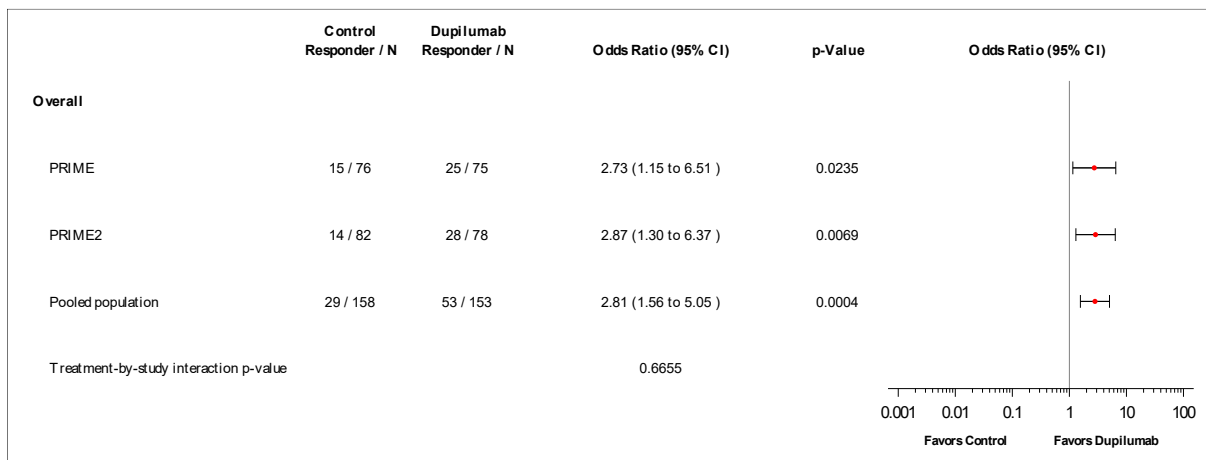


Abbildung 4-81: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 6,3$  Punkten im HADS-Gesamtscore in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

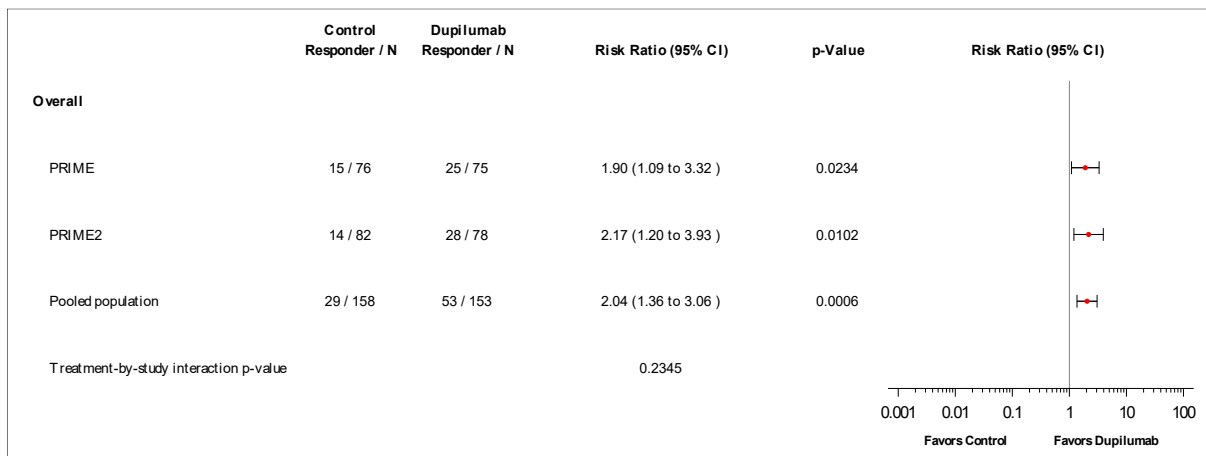


Abbildung 4-82: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 6,3$  Punkten im HADS-Gesamtscore in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 6,3$  Punkten im HADS-Gesamtscore zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-81 bis Abbildung 4-82). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

**4.3.1.3.1.11.4 Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-67: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	8,47 (5,22)	74	5,32 (4,05)	-2,69 (0,55)	75	8,32 (4,62)	65	6,22 (4,49)	-1,44 (0,57)	-1,25 [-2,39; -0,12] 0,0303	-0,37 [-0,7; -0,03]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	9,28 (4,21)	75	6,01 (4,00)	-3,53 (0,69)	81	9,48 (5,05)	61	7,13 (4,71)	-2,01 (0,66)	-1,52 [-2,67; -0,36] 0,0105	-0,44 [-0,78; -0,10]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	8,88 (4,74)	149	5,67 (4,03)	-2,99 (0,44)	156	8,92 (4,87)	126	6,66 (4,60)	-1,73 (0,43)	-1,26 [-2,08; -0,44] 0,0026	-0,36 [-0,60; -0,13]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-67). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-83 bis Abbildung 4-85 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Angstsymptome, erhoben mittels HADS-A. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der HADS-A im Dupilumab-Arm ab.

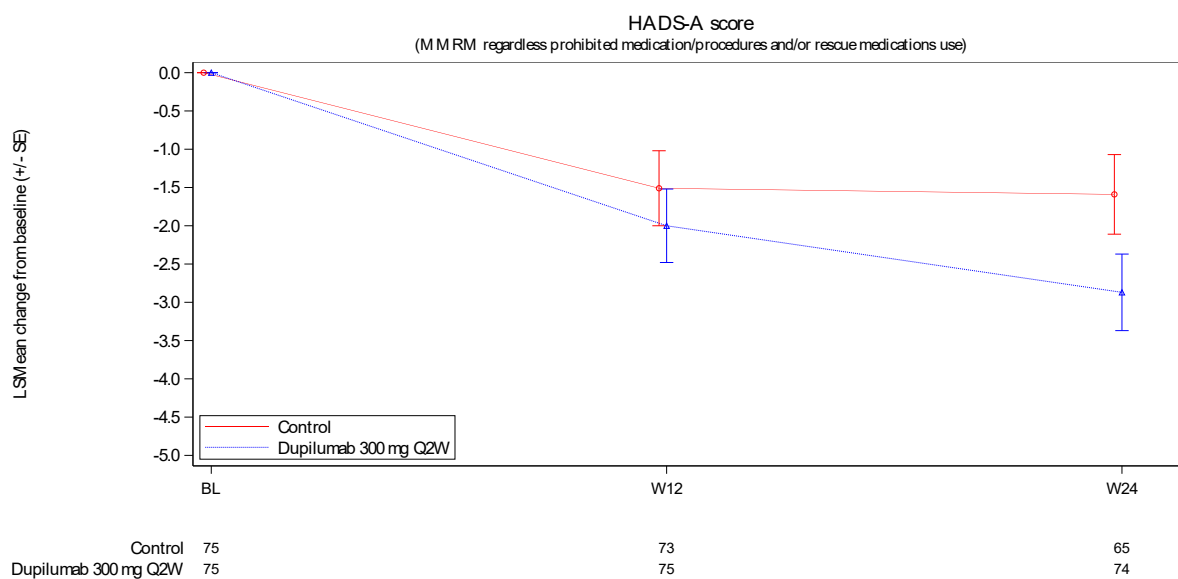


Abbildung 4-83: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

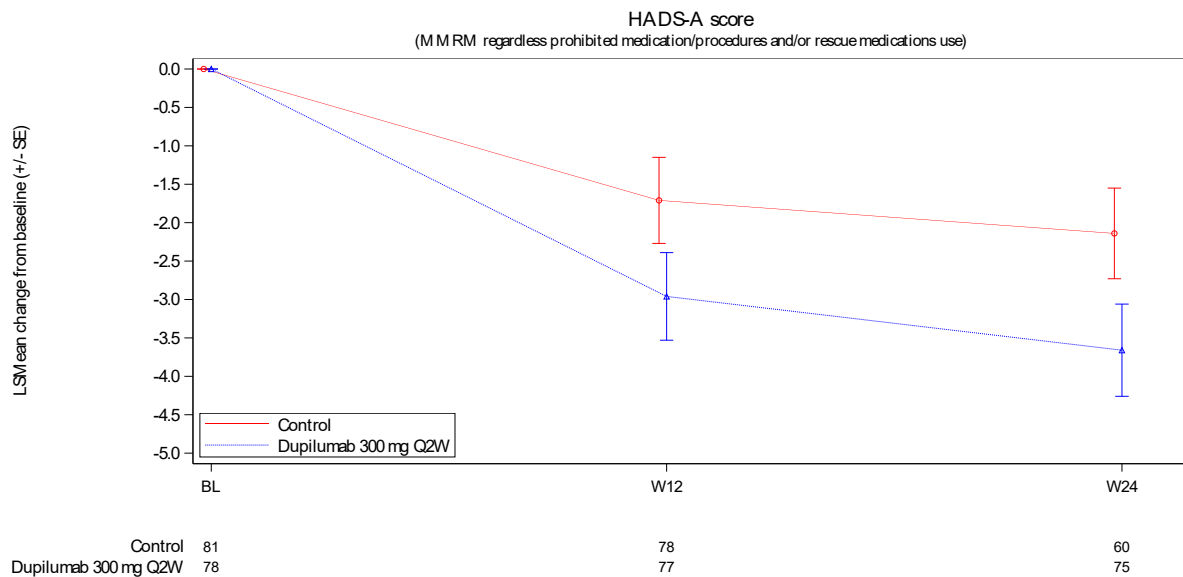


Abbildung 4-84: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

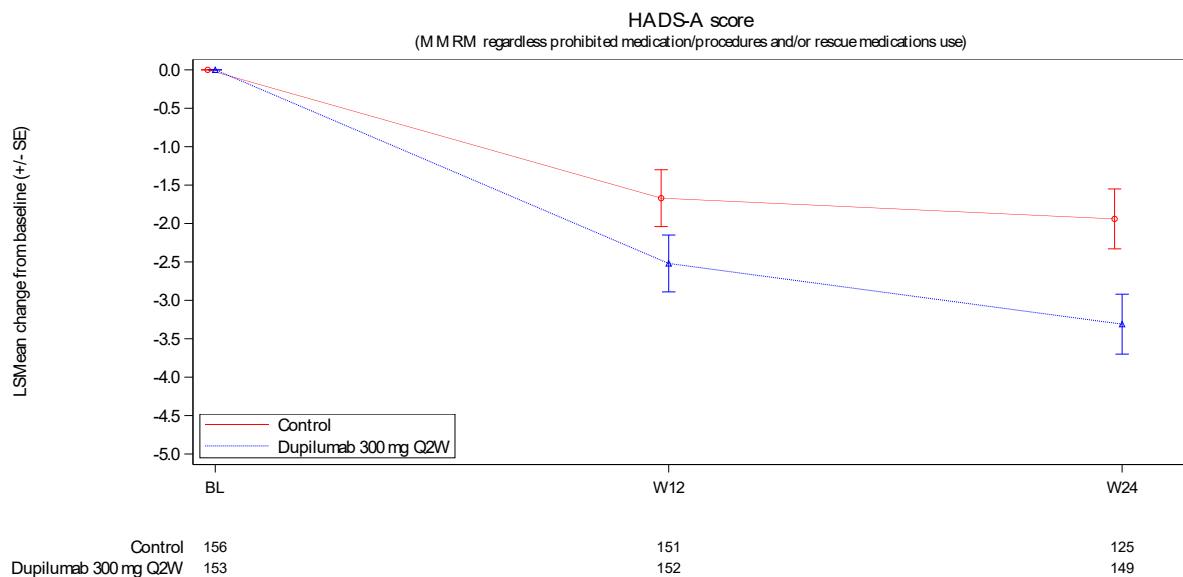


Abbildung 4-85: Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

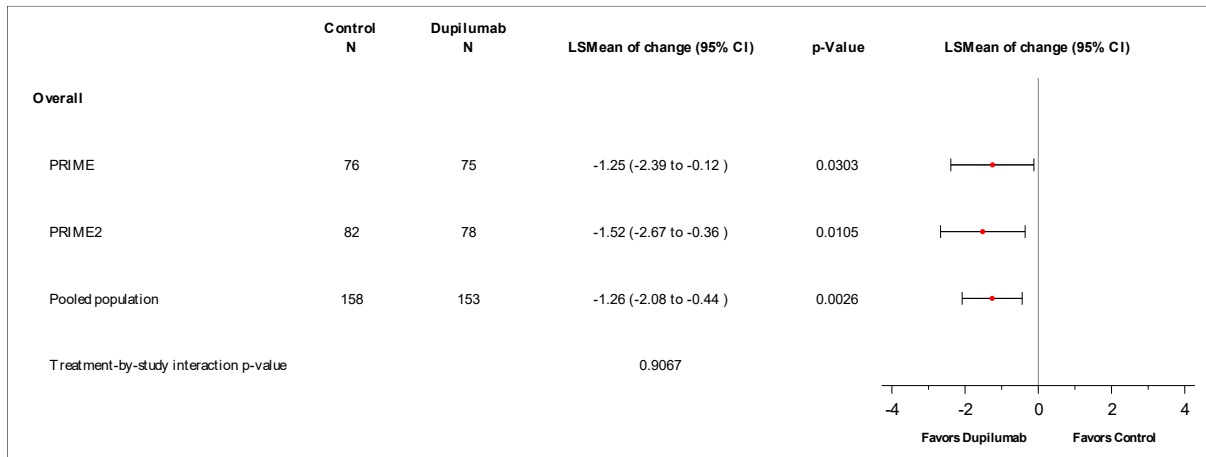


Abbildung 4-86: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

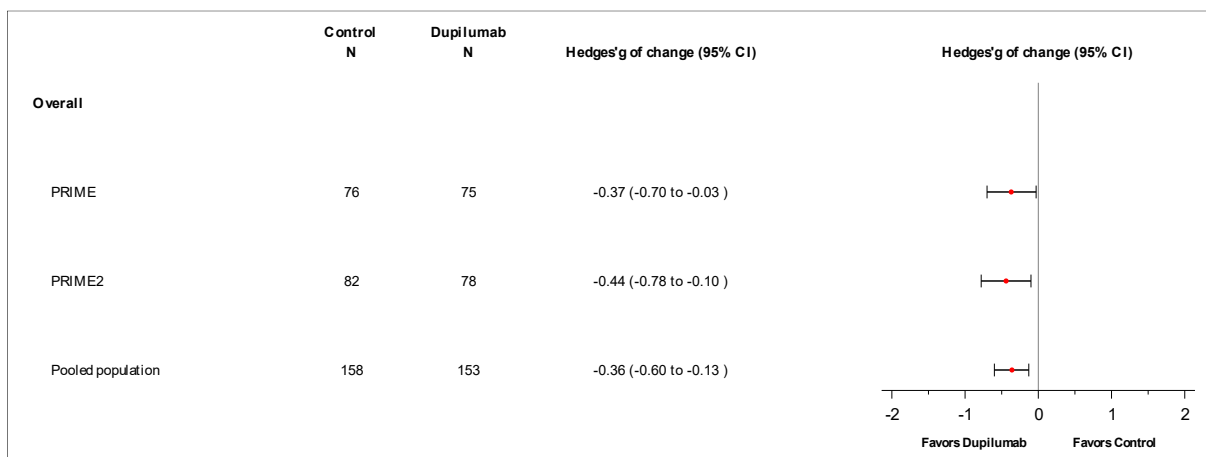


Abbildung 4-87: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung des HADS-A gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-86 und Abbildung 4-87). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.



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

**4.3.1.3.1.11.5 Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-68: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	6,01 (3,78)	74	4,12 (3,43)	-2,03 (0,49)	75	6,03 (4,1)	65	4,89 (4,39)	-1,09 (0,51)	-0,93 [-1,95; 0,09] 0,0731	-0,30 [-0,63; 0,03]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	6,92 (3,99)	75	4,61 (4,05)	-2,38 (0,58)	81	6,38 (4,01)	61	5,87 (3,94)	-0,43 (0,55)	-1,94 [-2,92; -0,96] 0,0001	-0,67 [-1,01; -0,33]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	6,48 (3,9)	149	4,37 (3,75)	-2,16 (0,39)	156	6,21 (4,04)	126	5,37 (4,19)	-0,83 (0,39)	-1,33 [-2,07; -0,6] 0,0004	-0,43 [-0,67; -0,20]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-68). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-88 bis Abbildung 4-90 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Depressionen, erhoben mittels HADS-D. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der HADS-D im Dupilumab-Arm ab.

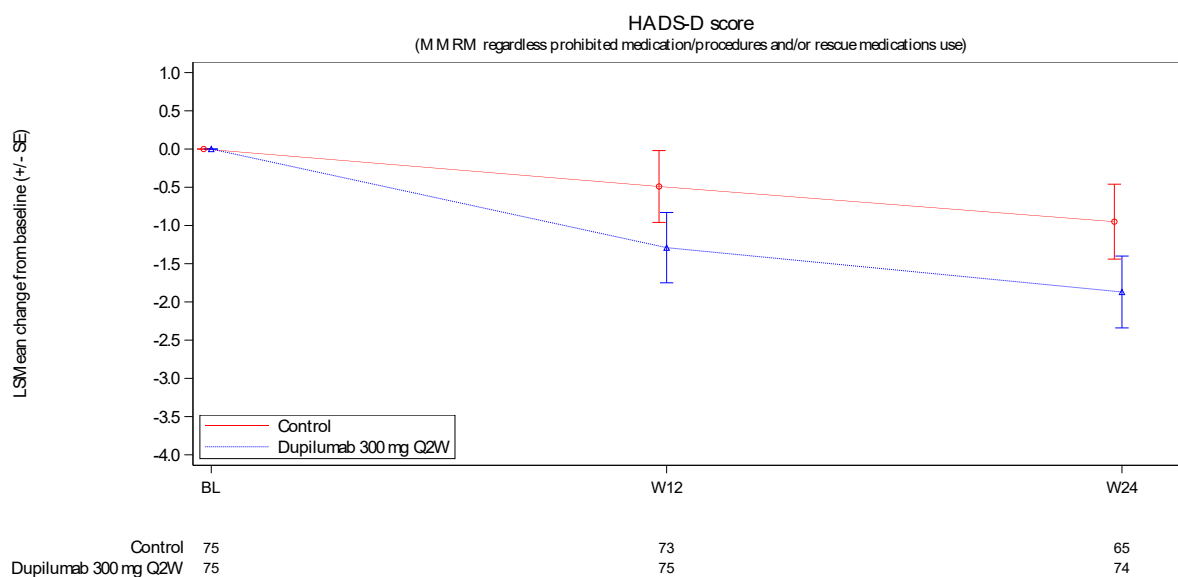


Abbildung 4-88: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

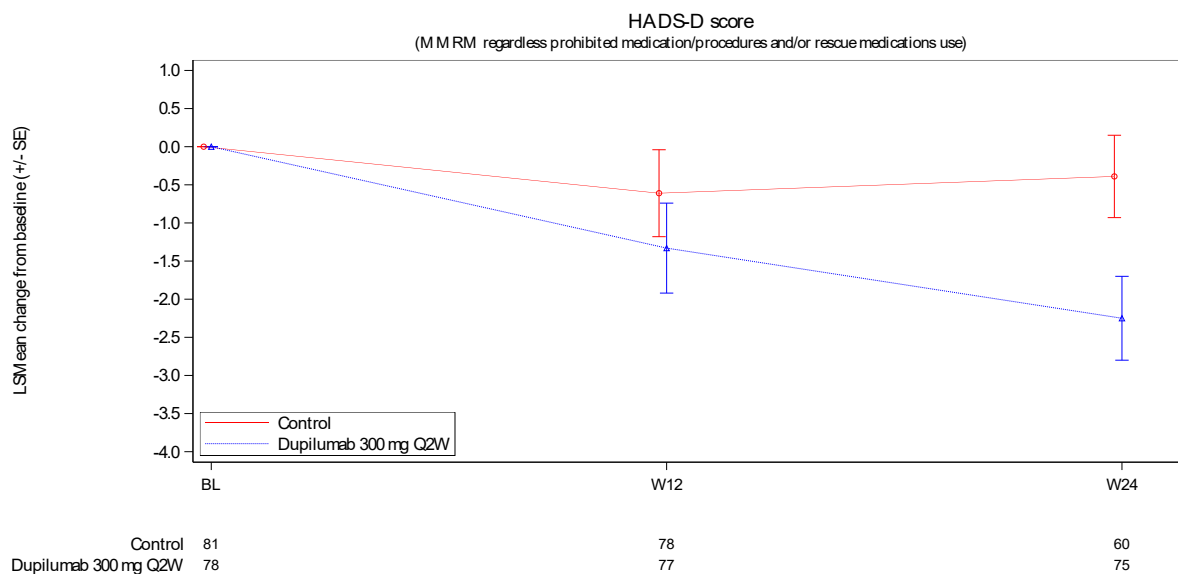


Abbildung 4-89: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

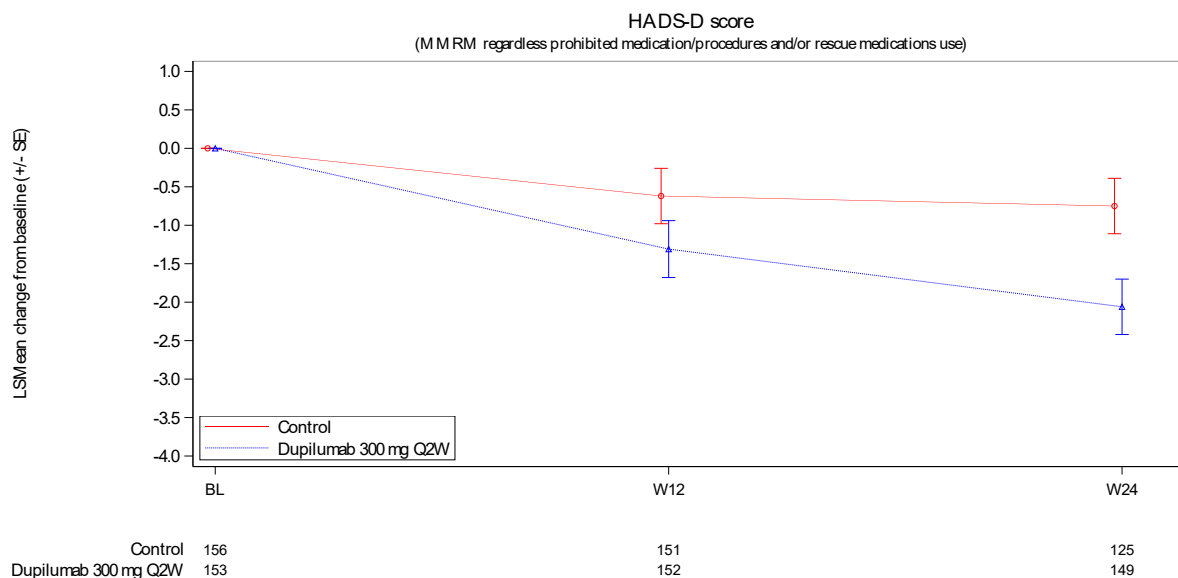


Abbildung 4-90: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

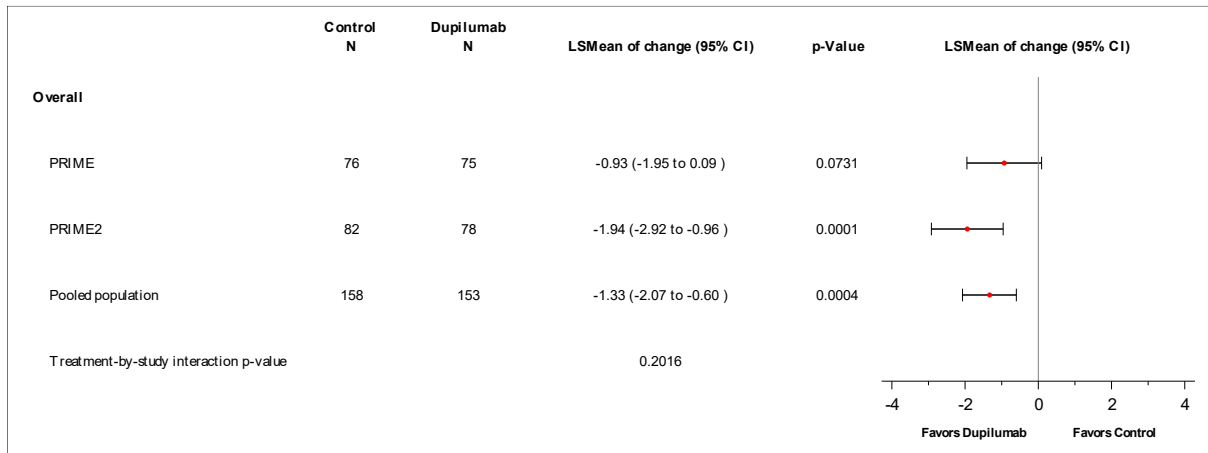


Abbildung 4-91: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

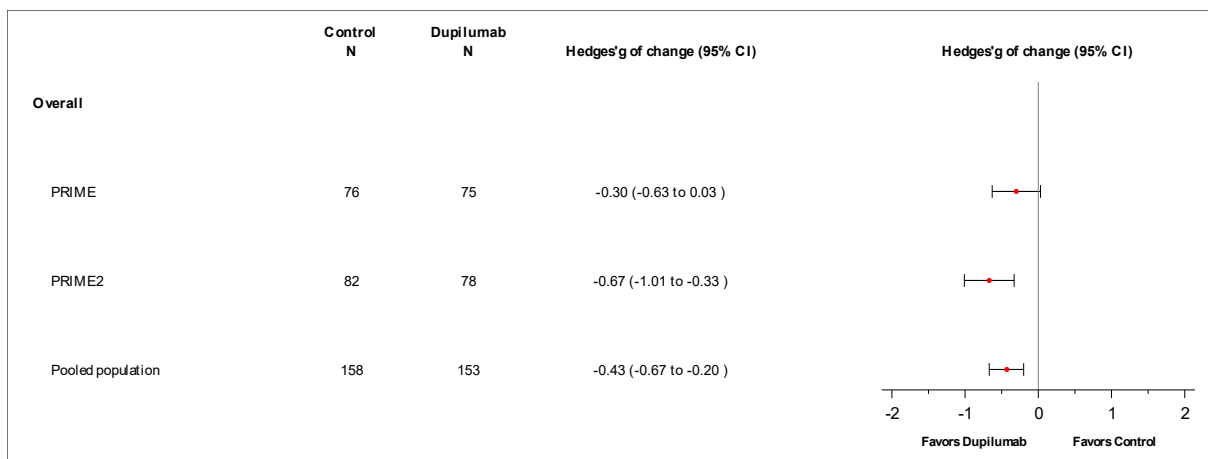


Abbildung 4-92: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab

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

**4.3.1.3.1.11.6 Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-69: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	14,48 (8,18)	74	9,45 (6,70)	-4,76 (0,94)	75	14,35 (7,99)	65	11,11 (8,17)	-2,55 (0,98)	-2,22 [-4,17; -0,26] 0,0266	-0,37 [-0,70; -0,04]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	16,21 (7,65)	75	10,63 (7,32)	-5,97 (1,12)	81	15,86 (8,41)	61	13,00 (7,97)	-2,49 (1,06)	-3,47 [-5,35; -1,60] 0,0003	-0,62 [-0,96; -0,29]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	15,36 (7,94)	149	10,04 (7,02)	-5,19 (0,74)	156	15,13 (8,22)	126	12,02 (8,10)	-2,58 (0,74)	-2,61 [-4,01; -1,21] 0,0003	-0,44 [-0,68; -0,20]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-69). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-93 bis Abbildung 4-95 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Angst und Depressionen, erhoben mittels HADS-Gesamtscore. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des HADS-Gesamtscores im Dupilumab-Arm ab.

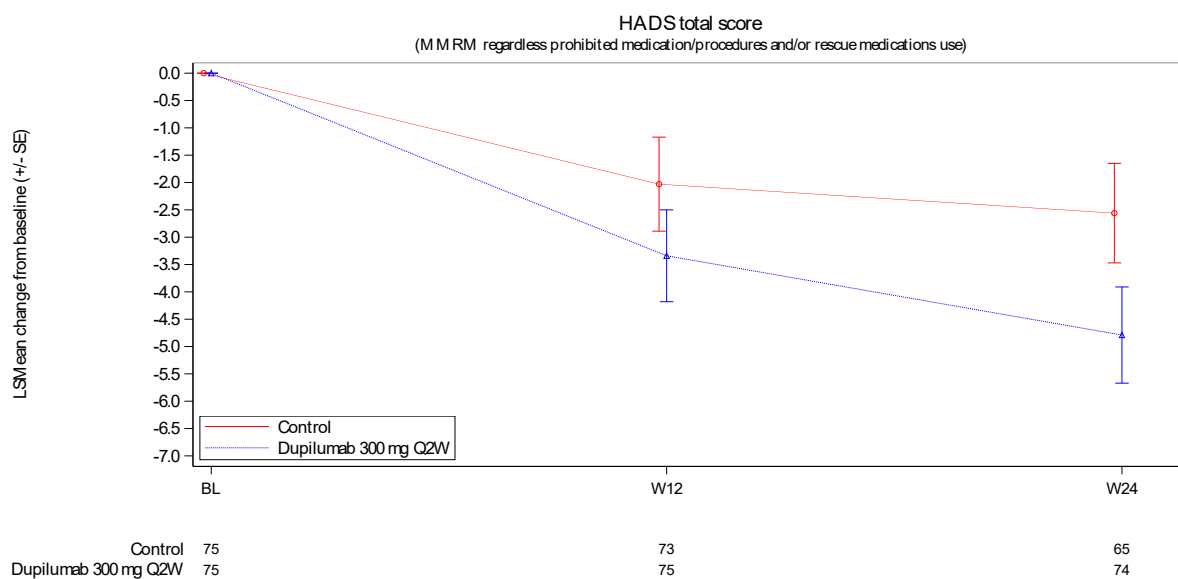


Abbildung 4-93: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME

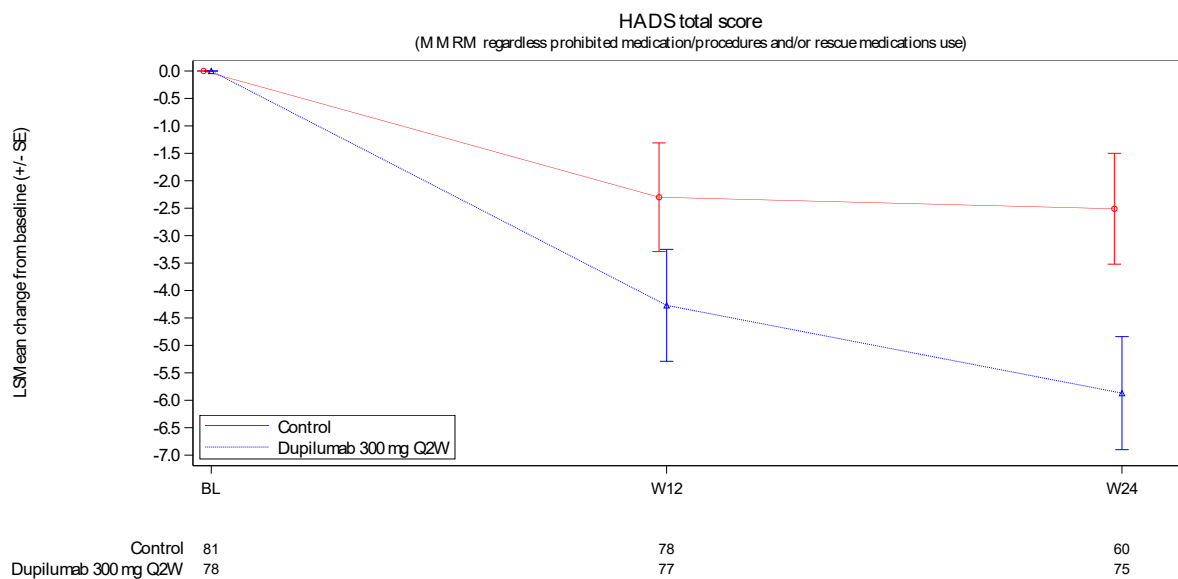


Abbildung 4-94: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

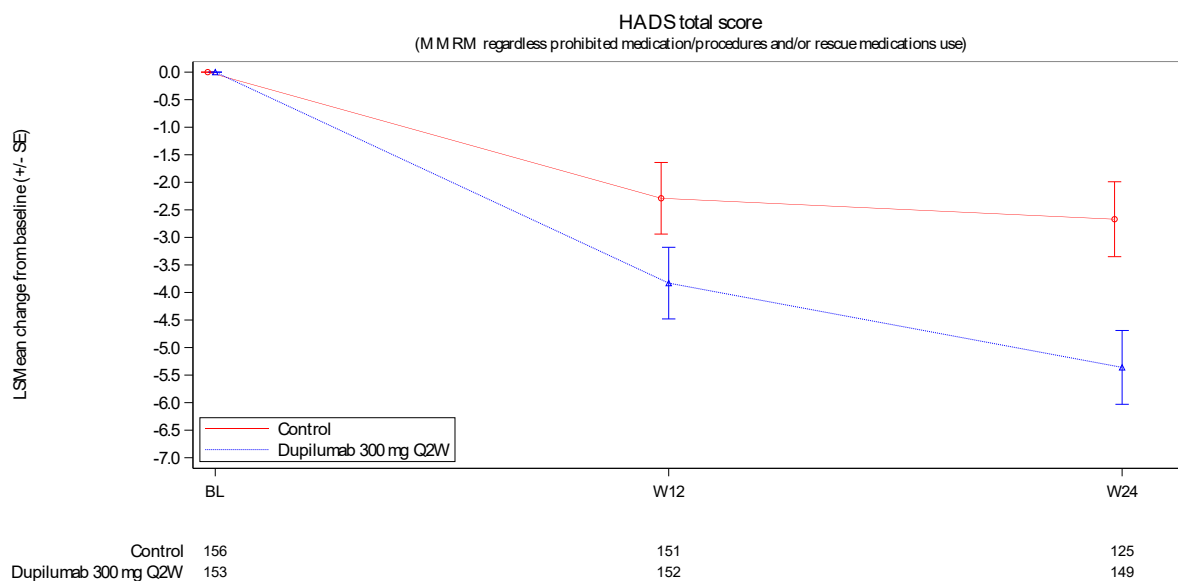


Abbildung 4-95: Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

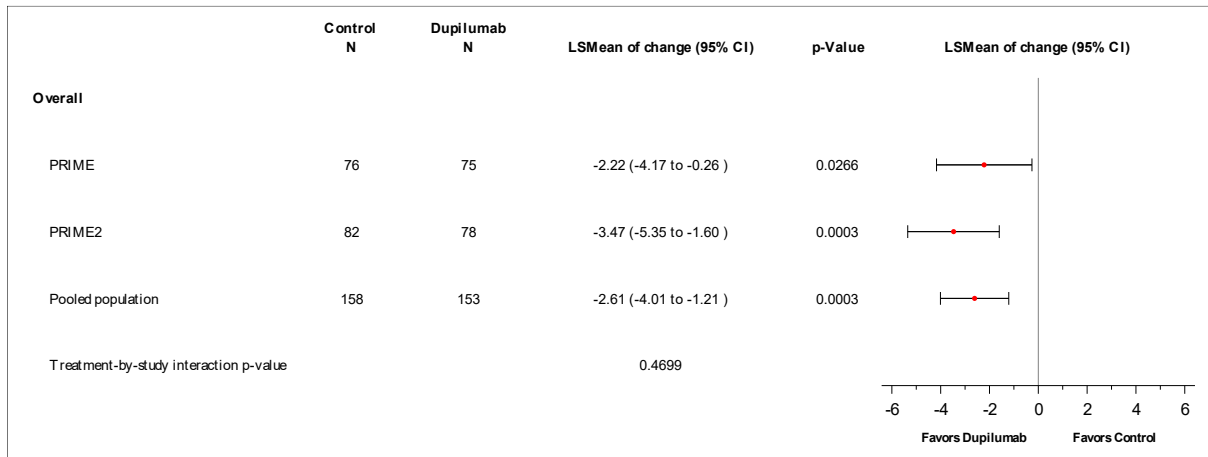


Abbildung 4-96: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

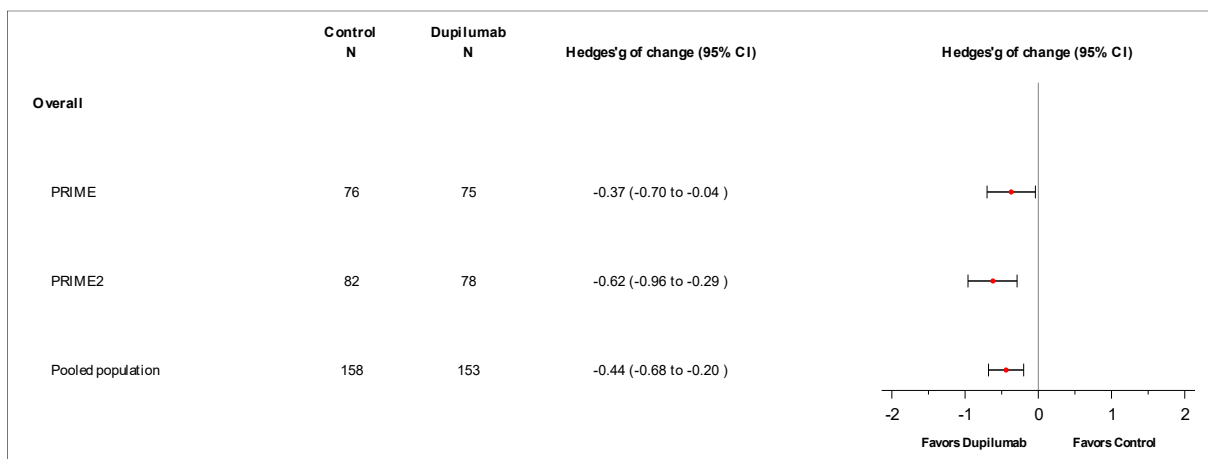


Abbildung 4-97: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung des HADS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-96 und Abbildung 4-97). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.



### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: DLQI – RCT

Tabelle 4-70: Operationalisierung des DLQI

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Beim <i>Dermatology Life Quality Index</i> (DLQI) handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen mit 10 Items, welchem folgenden 6 Subskalen zugeordnet werden können: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit/ Schule, persönliche Beziehungen und Auswirkungen der Behandlung auf den Alltag. Dabei werden die Items jeweils auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet (0: gar nicht, 1: etwas, 2: stark, 3: sehr stark). Der DLQI-Gesamtscore wird durch Aufsummierung der 10 Items berechnet und kann somit Werte von 0-30 annehmen. Ein höherer Wert zeigt hierbei eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität an. Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der ITT-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des DLQI um <math>\geq 4,5</math> Punkten zu Woche 24</li> <li>• Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des DLQI zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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

#### 4.3.1.3.1.12.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten

Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	63 (84)	76	36 (47,4)	6,10 [2,55; 14,60]; <0,0001 1,81 [1,37; 2,38]; <0,0001 37,54 [23,02; 52,06]; <0,0001
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	63 (80,8)	82	35 (42,7)	6,78 [3,12; 14,76]; <0,0001 1,95 [1,47; 2,58]; <0,0001 40,38 [26,34; 54,42]; <0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	126 (82,4)	158	71 (44,9)	6,44 [3,59; 11,55]; <0,0001 1,88 [1,54; 2,29]; <0,0001 39,01 [28,91; 49,10]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 82,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten im Vergleich zu 44,9 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-72). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population

aus beiden Studien ein erheblicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch höchst signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

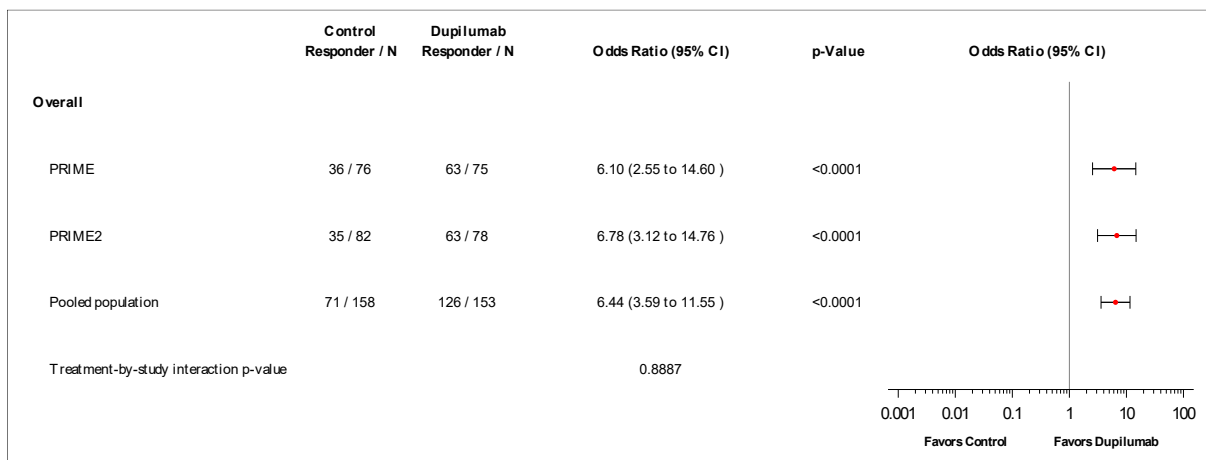


Abbildung 4-98: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

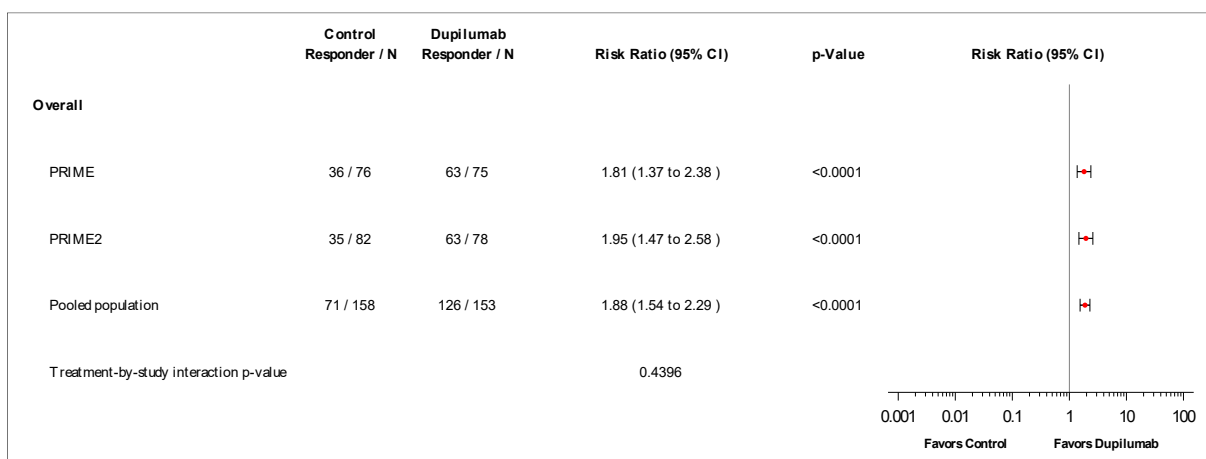


Abbildung 4-99: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-98 bis Abbildung 4-99). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

#### 4.3.1.3.1.12.2 Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1

Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME</b>					
24 Wochen	75	20 (26,7)	76	13 (17,1)	1,71 [0,74; 3,96]; 0,2086 1,52 [0,78; 2,96]; 0,2188 9,02 [-4,74; 22,79]; 0,1989
<b>PRIME2</b>					
24 Wochen	78	17 (21,8)	82	4 (4,9)	8,28 [1,92; 35,60]; 0,0010 7,8 [1,68; 36,20]; 0,0088 17,68 [7,52; 27,83]; 0,0006
<b>Gepoolte Population</b>					
24 Wochen	153	37 (24,2)	158	17 (10,8)	2,83 [1,40; 5,69]; 0,0024 2,39 [1,31; 4,34]; 0,0043 13,50 [5,00; 22,00]; 0,0019
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Zu Woche 24 erreichten in der gepoolten Population 24,2 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen DLQI von 0 oder 1 im Vergleich zu 10,8 % in der Kontrollgruppe (Tabelle 4-73). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population aus beiden Studien ein beträchtlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt

besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

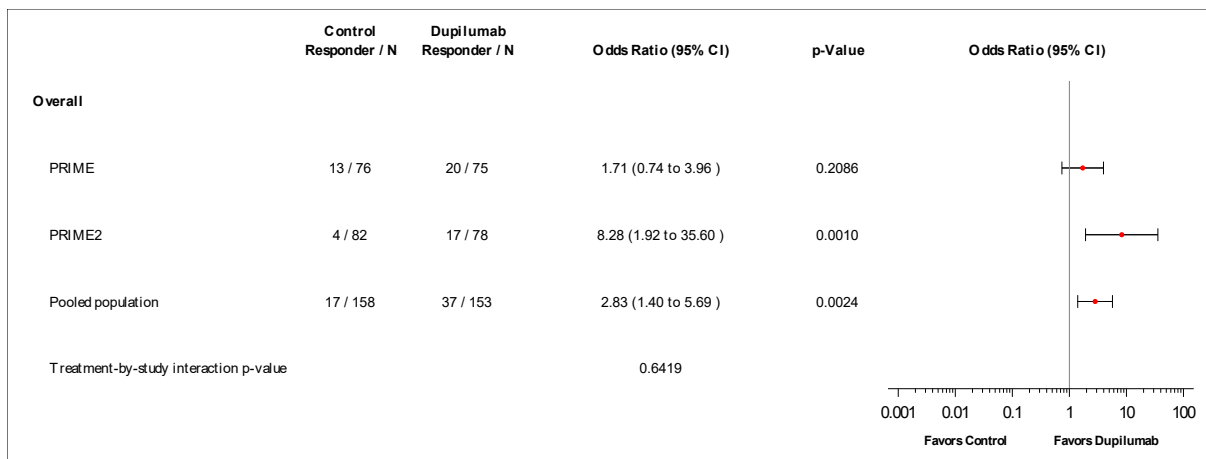


Abbildung 4-100: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

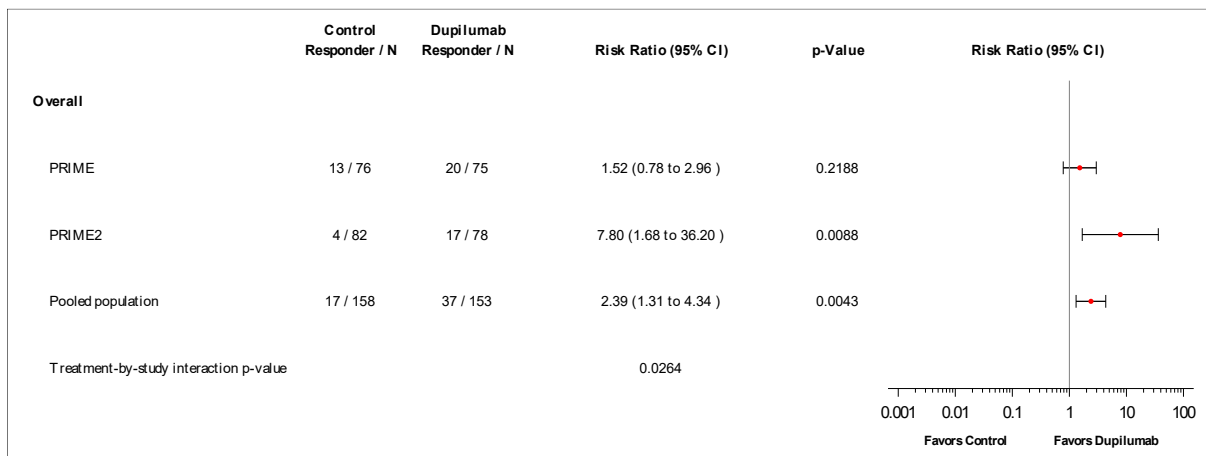


Abbildung 4-101: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-100 bis Abbildung 4-101). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

**4.3.1.3.1.2.3 Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert**

Tabelle 4-74: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME</b>												
24 Wochen	75	17,81 (7,06)	74	5,88 (5,45)	-12,1 (1)	75	15,68 (7,32)	65	9,20 (8,24)	-7,56 (1,04)	-4,54 [-6,63; -2,44] <0,0001	-0,72 [-1,06; -0,39]
<b>PRIME 2</b>												
24 Wochen	78	18,15 (6,47)	75	5,99 (5,61)	-14,11 (1,16)	81	18,23 (6,98)	61	10,41 (7,48)	-8,07 (1,13)	-6,04 [-8,00; -4,09] <0,0001	-1,05 [-1,39; -0,71]
<b>Gepoolte Population</b>												
24 Wochen	153	17,99 (6,75)	149	5,93 (5,51)	-12,85 (0,75)	156	17,01 (7,24)	126	9,79 (7,88)	-7,95 (0,75)	-4,90 [-6,34; -3,46] <0,0001	-0,82 [-1,06; -0,58]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean (Änderung zur Baseline) bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die Studien PRIME und PRIME2 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studien einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-74). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ebenfalls ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-102 bis Abbildung 4-104 zu sehen, zeigt sich in den Studien PRIME und PRIME2 sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Lebensqualität, erhoben mittels DLQI. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des DLQI im Dupilumab-Arm ab.

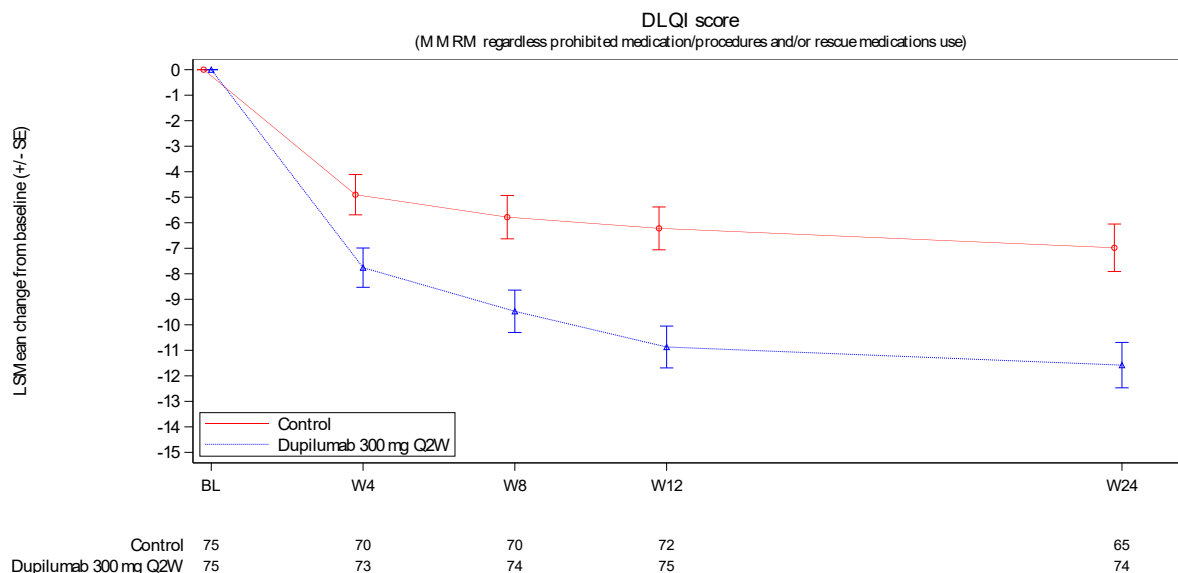


Abbildung 4-102: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME



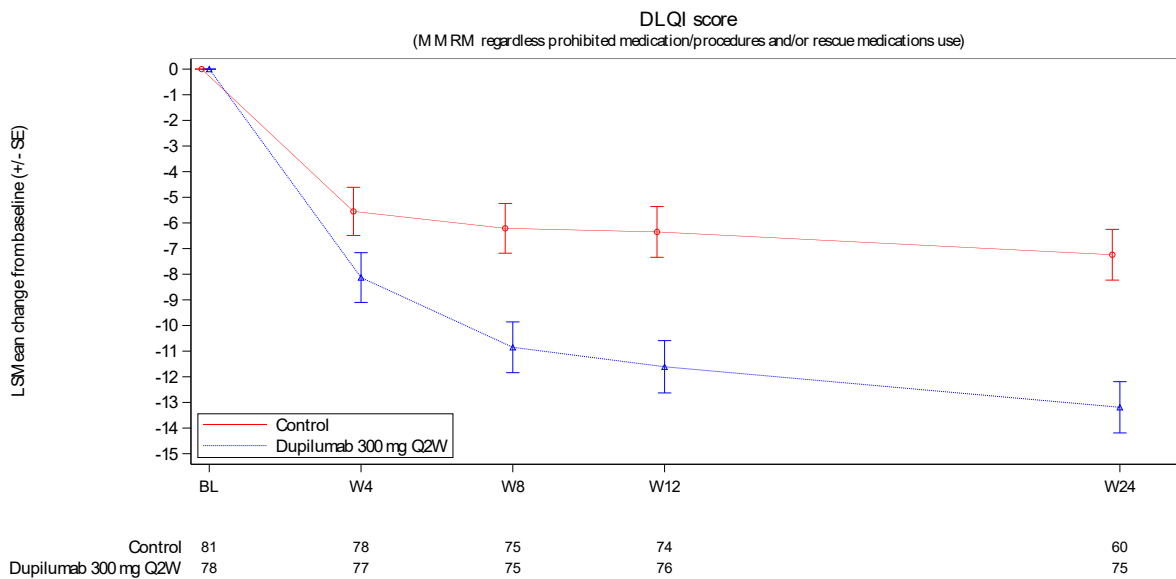


Abbildung 4-103: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die Studie PRIME2

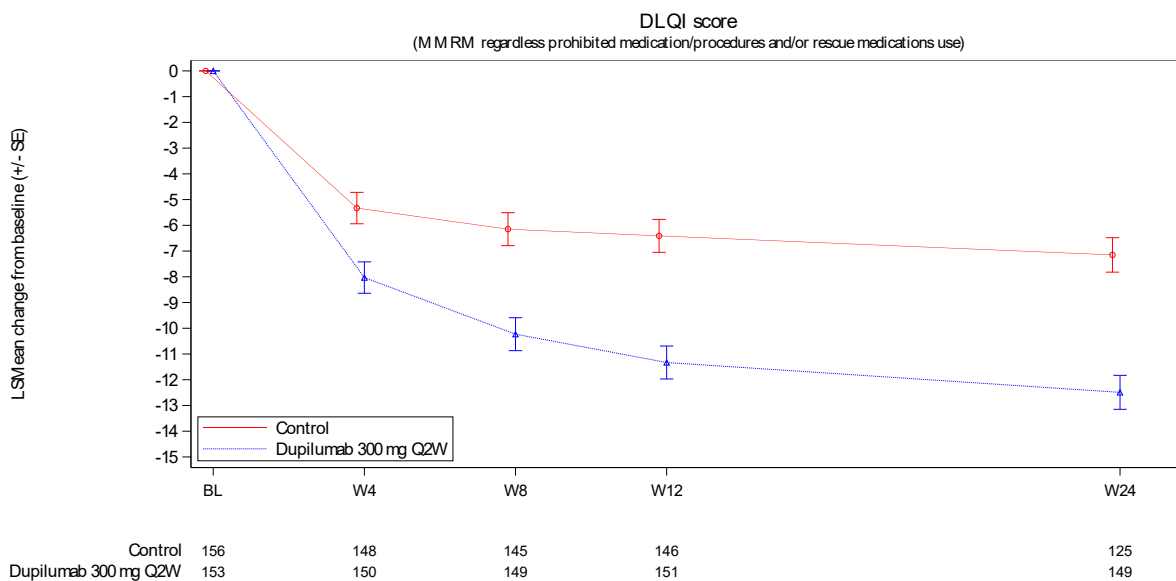


Abbildung 4-104: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studien PRIME und PRIME2

*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.*

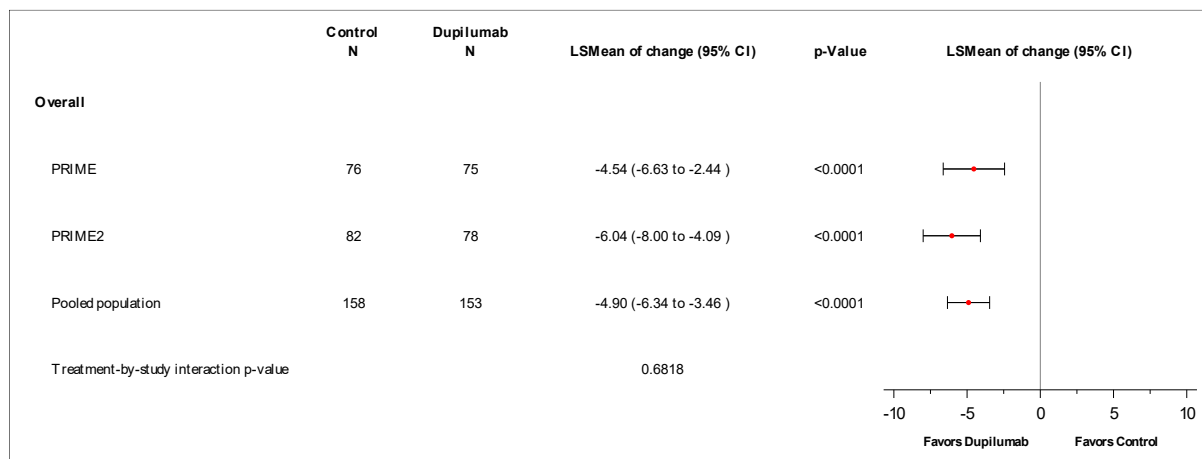


Abbildung 4-105: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz)

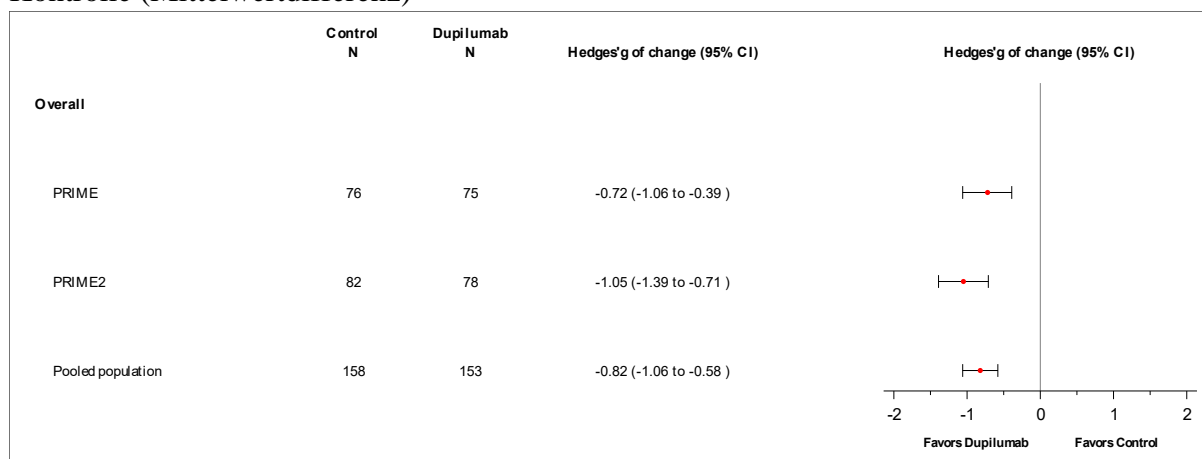


Abbildung 4-106: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-105 und Abbildung 4-106). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.13 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-75: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PRIME	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tode führten,</li> <li>• lebensbedrohlich waren,</li> <li>• zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten,</li> <li>• mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung endeten,</li> <li>• einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie darstellten oder</li> <li>• ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellten (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern)</li> </ul> <p>In den Studienprotokollen sind außerdem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>UEs wurden vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bei Visite 1 bis zum Ende der Studie erhoben. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zu Woche 24. 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 im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).</p> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der Safety-Population.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse</li> <li>• Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad</li> <li>• Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</li> <li>• Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</li> <li>• Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT für: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alle unerwünschten Ereignisse (Auftreten bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)</li> <li>○ Schwere UE (CTCAE <math>\geq 3</math>) (Auftreten bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)</li> <li>○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auftreten bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm)</li> <li>○ Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (deskriptiv)</li> </ul> </li> </ul>
PRIME2	Operationalisierung und Darstellung im Dossier analog zur Studie PRIME

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PRIME	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PRIME2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien PRIME und PRIME2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

#### 4.3.1.3.1.13.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

Tabelle 4-77: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht-schwere UE, schwerwiegende UE und UE die zum Therapieabbruch führten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>UE</b>					
PRIME	75	53 (70,7)	75	47 (62,7)	1,44 [0,72; 2,86]; 0,3013 1,13 [0,90; 1,42]; 0,3024 8,00 [-7,16; 23,16]; 0,2987
PRIME2	77	47 (61)	82	47 (57,3)	1,17 [0,62; 2,21]; 0,6341 1,06 [0,82; 1,38]; 0,6338 3,72 [-11,67; 19,11]; 0,6336
Gepoolte Population	152	100 (65,8)	157	94 (59,9)	1,28 [0,81; 2,05]; 0,2915 1,10 [0,93; 1,31]; 0,2742

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

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
					5,89 [-4,87; 16,64]; 0,2821
<b>Schwerwiegende UE (SUE)</b>					
PRIME	75	5 (6,7)	75	8 (10,7)	0,60 [0,18; 1,94]; 0,3894 0,63 [0,21; 1,84]; 0,3909 -4,00 [-13,06; 5,06]; 0,3842
PRIME2	77	2 (2,6)	82	4 (4,9)	0,52 [0,09; 2,96]; 0,4590 0,53 [0,10; 2,86]; 0,4602 -2,28 [-8,19; 3,63]; 0,4469
Gepoolte Population	152	7 (4,6)	157	12 (7,6)	0,57 [0,22; 1,51]; 0,2579 0,60 [0,24; 1,47]; 0,2608 -2,80 [-7,79; 2,19]; 0,2698
<b>Schwere UE (CTCAE ≥ 3)</b>					
PRIME	75	3 (4)	75	6 (8)	0,48 [0,11; 2,02]; 0,3131 0,50 [0,13; 1,95]; 0,3153 -4,00 [-11,64; 3,64]; 0,3023
PRIME2	77	2 (2,6)	82	3 (3,7)	0,70 [0,11; 4,38]; 0,7035 0,71 [0,12; 4,19]; 0,7037 -1,06 [-6,50; 4,38]; 0,7005
Gepoolte Population	152	5 (3,3)	157	9 (5,7)	0,55 [0,18; 1,70]; 0,2989 0,57 [0,19; 1,66]; 0,2982 -2,09 [-6,62; 2,45]; 0,3655
<b>Nicht-schwere UE</b>					
PRIME	75	50 (66,7)	75	44 (58,7)	1,41 [0,72; 2,75]; 0,3135 1,14 [0,88; 1,46]; 0,3148 8,00 [-7,56; 23,56]; 0,3111
PRIME2	77	45 (58,4)	82	44 (53,7)	1,21 [0,65; 2,29]; 0,5448 1,09 [0,83; 1,44]; 0,5445 4,78 [-10,75; 20,32]; 0,5440
Gepoolte Population	152	95 (62,5)	157	88 (56,1)	1,30 [0,82; 2,06]; 0,2567 1,12 [0,93; 1,34]; 0,2478 6,39 [-4,56; 17,33]; 0,2519
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>					
PRIME	75	0 (0)	75	3 (4)	0,13* [0,01; 1,29]; 0,0812 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
PRIME2	77	0 (0)	82	1 (1,2)	0,14* [0,00; 7,26]; 0,3325 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Gepoolte Population	152	0 (0)	157	4 (2,5)	0,14* [0,02; 0,98]; 0,0480 NE [NE; NE]; NE -3,28 [-26,29; 19,74]; 0,7796

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zu Woche 24.					
*Das Peto-Odds-Ratio wurde basierend auf Yusuf et al., 1985 berechnet [65]. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.					
a: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung (Dupilumab oder Kontrolle) als fester Faktor und bei der gepoolten Population die Studie (PRIME oder PRIME2) als Kovariate					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

Die Raten für die UE, die schweren UE, die schwerwiegenden UE sowie die Therapieabbrüche liegen für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen auf das *Risk Ratio*. Für die gepoolte Population besteht ein statistisch signifikanter Vorteil bezogen auf das Peto-Odds-Ratio für die Therapieabbrüche aufgrund von UE (Tabelle 4-77). Allerdings konnte das *Risk Ratio* nicht berechnet werden und die Berechnung der Risikodifferenz zeigt keinen Vorteil für Dupilumab für die Therapieabbrüche aufgrund von UE. Die Aussagekraft des signifikanten Ergebnisses ist aufgrund der niedrigen Anzahl von eingetretenen Ereignissen eher als niedriger einzuschätzen.

*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.*

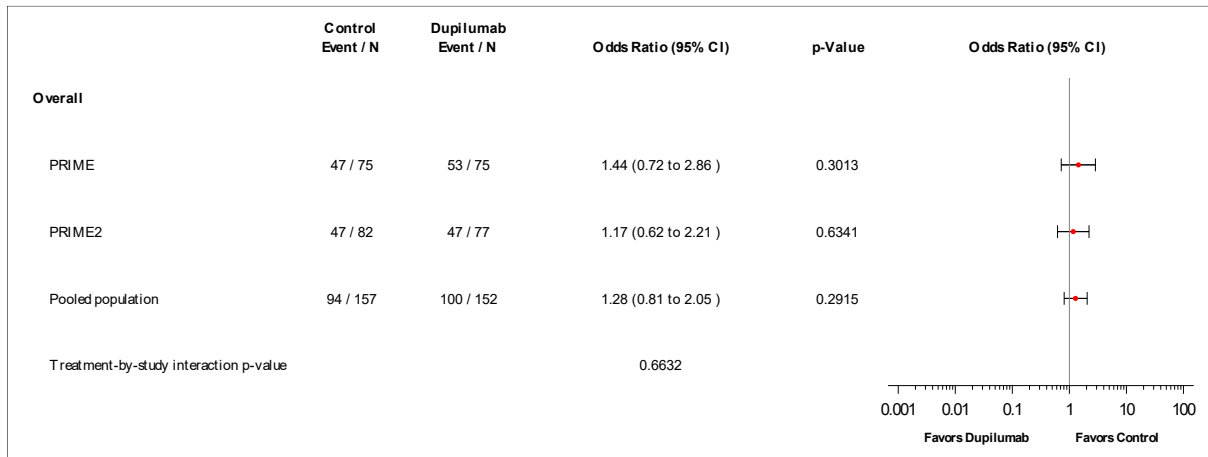


Abbildung 4-107: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Gesamtrate der UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

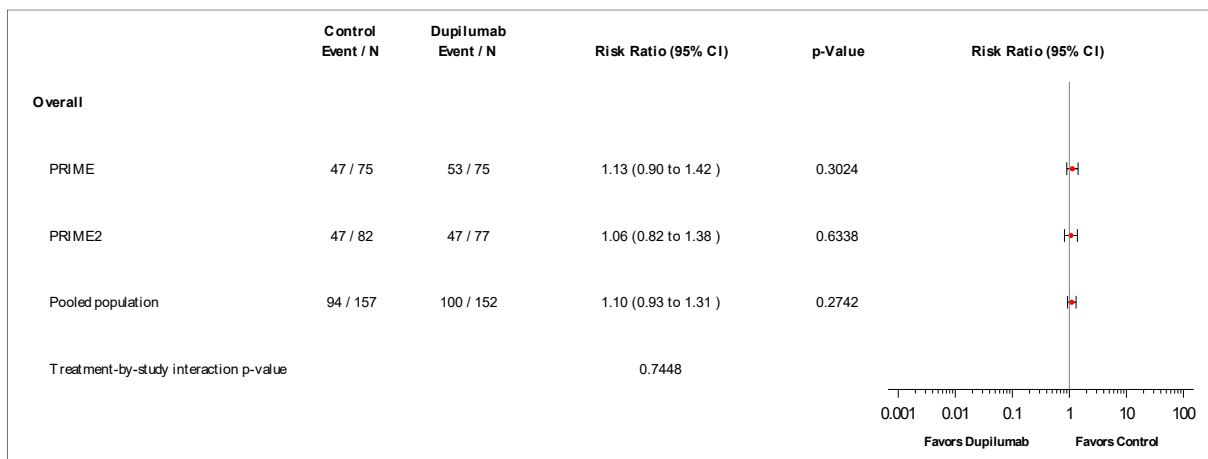


Abbildung 4-108: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Gesamtrate der UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

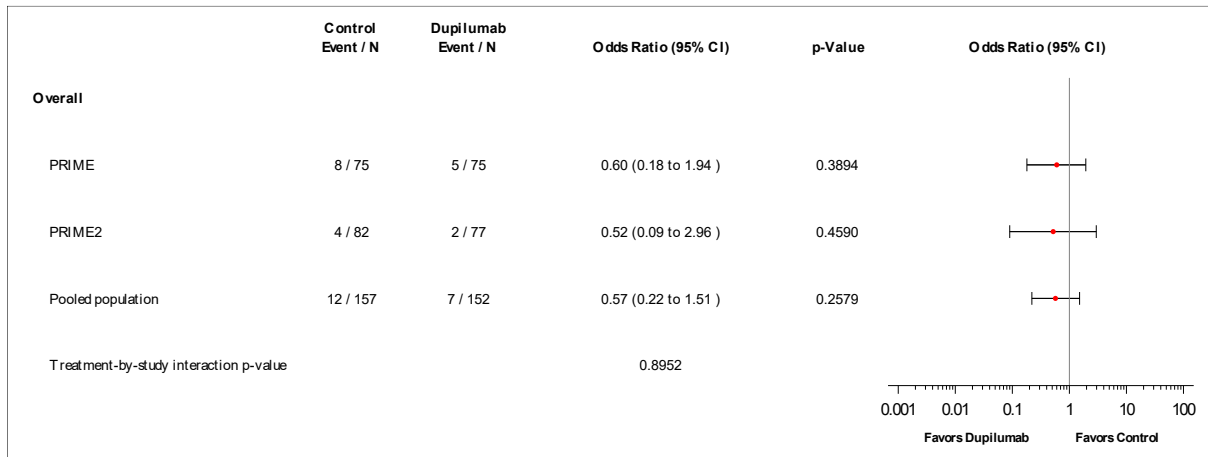


Abbildung 4-109: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schwerwiegenden UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

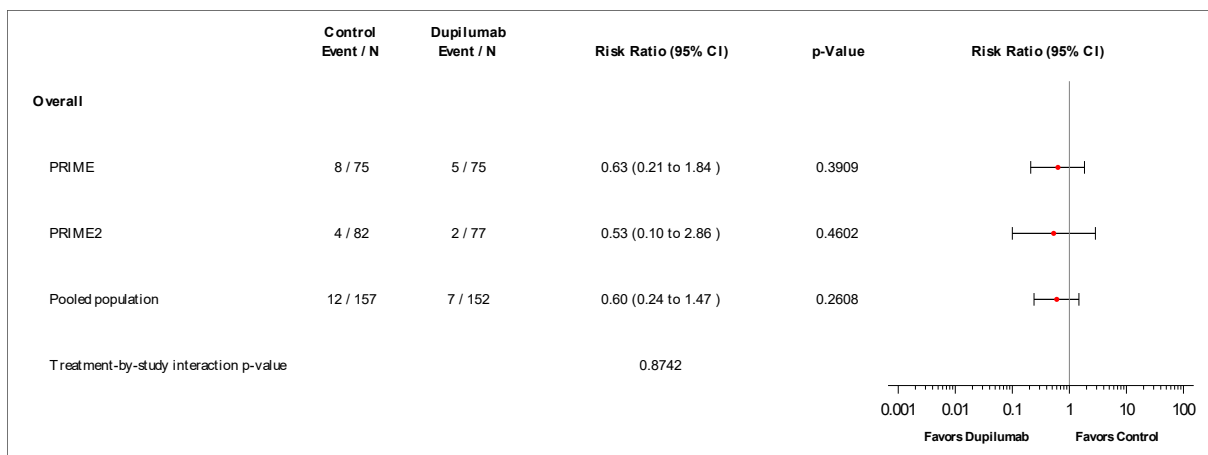


Abbildung 4-110: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schwerwiegenden UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)



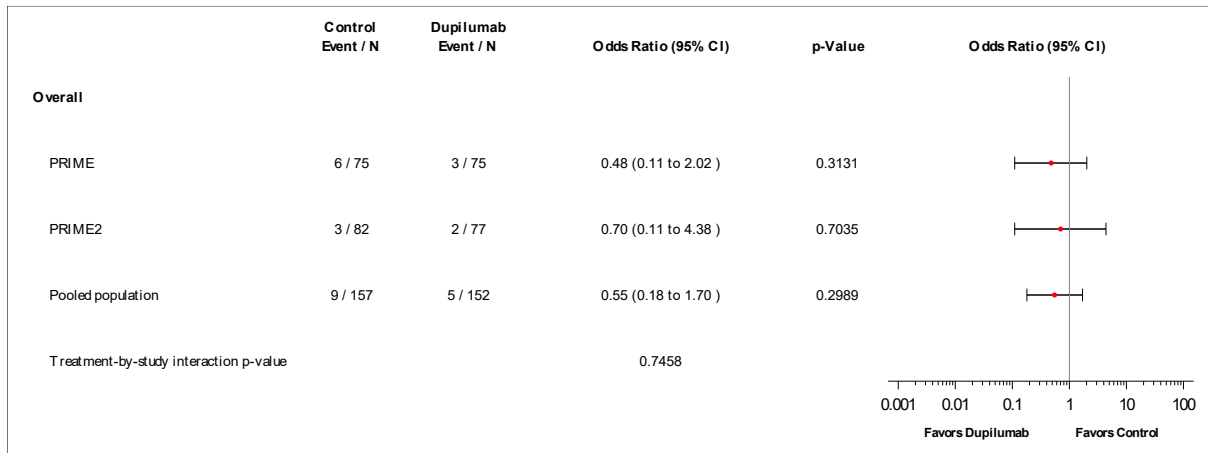


Abbildung 4-111: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

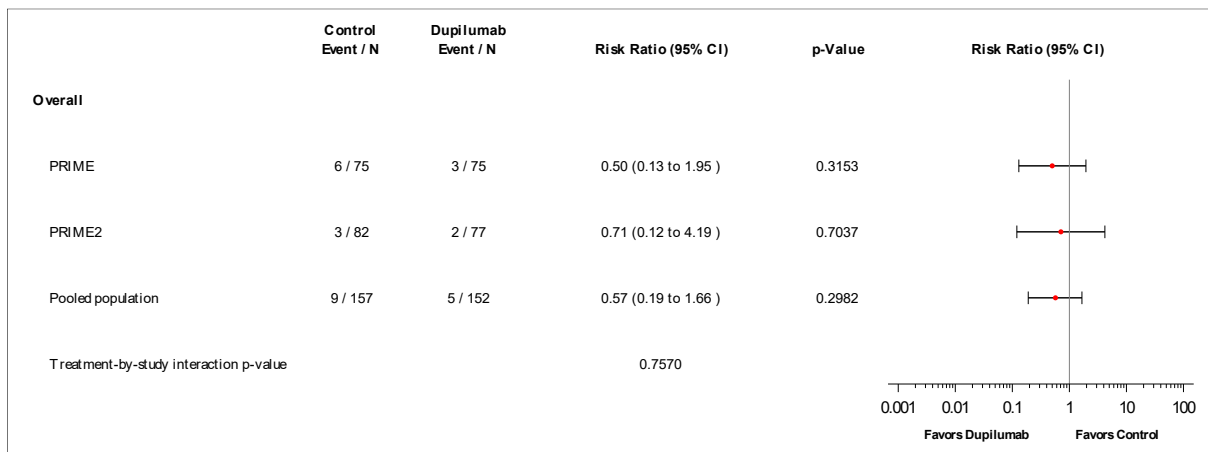


Abbildung 4-112: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

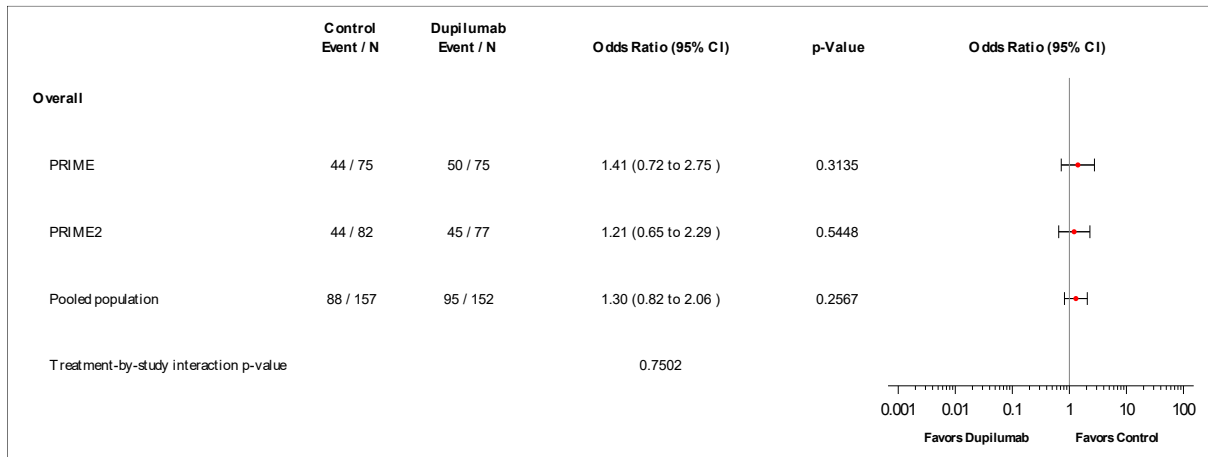


Abbildung 4-113: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

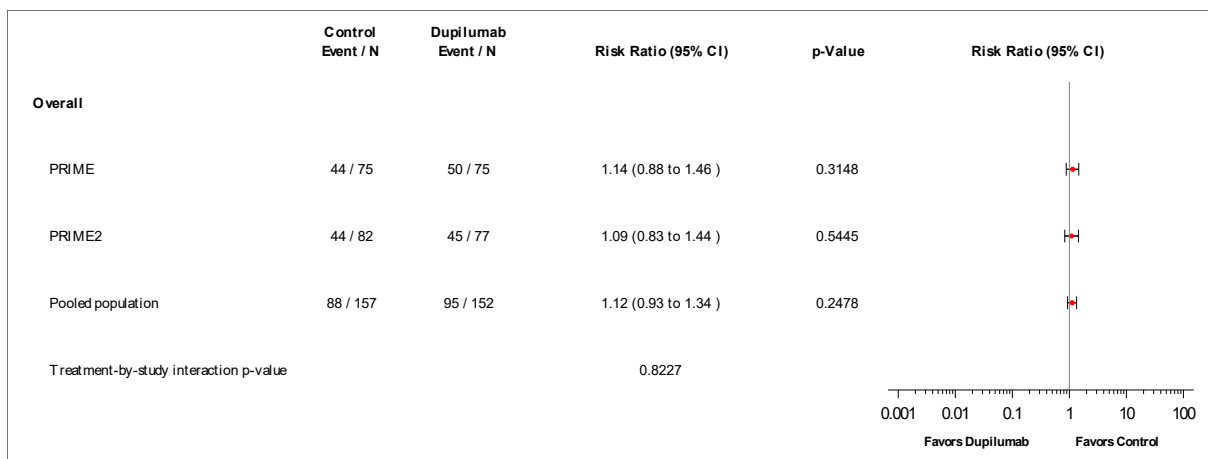


Abbildung 4-114: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

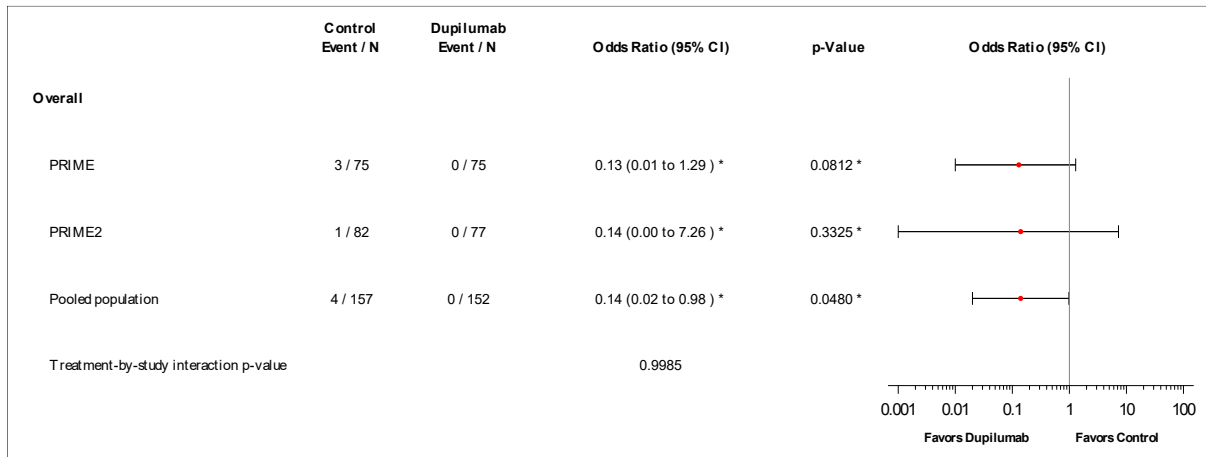


Abbildung 4-115: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (\**Peto Odds Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für die UE, SUE, UE nach Schweregrad und Therapieabbrüche aufgrund von UE überwiegend eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-107 bis Abbildung 4-115). Analog zu den Einzelstudienresultaten ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen auf das *Risk Ratio*. Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE konnte das OR und RR nicht berechnet werden. Das Ergebnis ist bezogen auf das Peto-Odds Ratio für die gepoolte Population signifikant, allerdings zeigt die Risikodifferenz keinen Vorteil für Dupilumab. Die Aussagekraft der Ergebnisse für die Therapieabbrüche ist, auch aufgrund der niedrigen Anzahl von eingetretenen Ereignissen, als niedriger einzuschätzen.

**4.3.1.3.1.13.2 Therapieabbrüche nach Abbruchgrund**

Tabelle 4-78: Deskriptive Darstellung der Therapieabbrüche nach Abbruchgrund

Studie	PRIME		PRIME2	
	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfalltherapie (N = 75)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfalltherapie (N = 75)	Dupilumab + Hintergrund- therapie ± Notfalltherapie (N = 77)	Placebo + Hintergrund- therapie ± Notfalltherapie (N = 82)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				
n (%)	0	1 (1.3)	0	0
<i>PT: Morbus Hodgkin</i>				
n (%)	0	1 (1.3)	0	0
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
n (%)	0	1 (1.3)	0	0
<i>PT: Ulkus duodeni mit Perforation</i>				
n (%)	0	1 (1.3)	0	0
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
n (%)	0	1 (1.3)	0	1 (1.2)
<i>PT: Neurodermitis</i>				
n (%)	0	1 (1.3)	0	0
<i>PT: Urtikaria</i>				
n (%)	0	0	0	1 (1.2)
N: Anzahl der Patienten				

Insgesamt brachen in der Studie PRIME drei Patienten im Kontrollarm die Therapie aufgrund von UE ab und in der Studie PRIME2 ein Patient im Kontrollarm. Es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von UE im Dupilumab-Arm. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-77). Die Abbruchgründe sind in Tabelle 4-78 dargestellt.

**4.3.1.3.1.13.3 Sensitivitätsanalyse: UE, SUE, schwere und nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis**

Die Analysen der UE, schweren UE und schwerwiegenden UE wurden zusätzlich unter Nichtberücksichtigung des LLT Prurigo nodularis durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse exklusive Prurigo nodularis

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>UE exklusive Prurigo nodularis</b>					
PRIME	75	52 (69,3)	75	44 (58,7)	1,59 [0,81; 3,14]; 0,1768 1,18 [0,93; 1,51]; 0,1788 10,67 [-4,73; 26,06]; 0,1730
PRIME2	77	47 (61)	82	44 (53,7)	1,35 [0,72; 2,56]; 0,3491 1,14 [0,87; 1,49]; 0,3490 7,38 [-8,07; 22,83]; 0,3470
Gepoolte Population	152	99 (65,1)	157	88 (56,1)	1,46 [0,92; 2,32]; 0,1074 1,16 [0,97; 1,39]; 0,1030 9,03 [-1,84; 19,89]; 0,1030
<b>Schwerwiegende UE (SUE) exklusive Prurigo nodularis</b>					
PRIME	75	5 (6,7)	75	7 (9,3)	0,69 [0,21; 2,32]; 0,5499 0,71 [0,24; 2,17]; 0,5505 -2,67 [-11,41; 6,08]; 0,5477
PRIME2	77	2 (2,6)	82	4 (4,9)	0,52 [0,09; 2,96]; 0,4590 0,53 [0,10; 2,86]; 0,4602 -2,28 [-8,19; 3,63]; 0,4469
Gepoolte Population	152	7 (4,6)	157	11 (7)	0,63 [0,24; 1,69]; 0,3568 0,65 [0,26; 1,64]; 0,3607 -2,40 [-7,29; 2,48]; 0,3341
<b>Schwere UE exklusive Prurigo nodularis</b>					
PRIME	75	3 (4)	75	4 (5,3)	0,74 [0,16; 3,47]; 0,7002 0,75 [0,17; 3,28]; 0,7004 -1,33 [-8,14; 5,47]; 0,6991
PRIME2	77	1 (1,3)	82	2 (2,4)	0,53 [0,05; 6,04]; 0,6040 0,53 [0,05; 5,86]; 0,6045 -1,14 [-5,36; 3,08]; 0,5944
Gepoolte Population	152	4 (2,6)	157	6 (3,8)	0,67 [0,18; 2,44]; 0,5417 0,68 [0,20; 2,37]; 0,5441 -1,19 [-4,77; 2,39]; 0,5121
<b>Nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis</b>					
PRIME	75	49 (65,3)	75	42 (56)	1,48 [0,76; 2,88]; 0,2447 1,17 [0,90; 1,52]; 0,2465 9,33 [-6,36; 25,02]; 0,2417
PRIME2	77	45 (58,4)	82	42 (51,2)	1,34 [0,71; 2,52]; 0,3624 1,14 [0,86; 1,52]; 0,3624 7,22 [-8,33; 22,78]; 0,3605
Gepoolte Population	152	94 (61,8)	157	84 (53,5)	1,40 [0,89; 2,22]; 0,1433 1,15 [0,95; 1,40]; 0,1410

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
					8,27 [-2,73; 19,27]; 0,1403
Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zu Woche 24.					
a: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung (Dupilumab oder Kontrolle) als fester Faktor und bei der gepoolten Population die Studie (PRIME oder PRIME2) als Kovariate					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

Die Sensitivitätsanalyse für die UE ist konsistent mit der Hauptanalyse. Es ergibt nur leicht verringerte Inzidenzen beim Ausschluss des LLT Prurigo nodularis. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-79).

*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.*

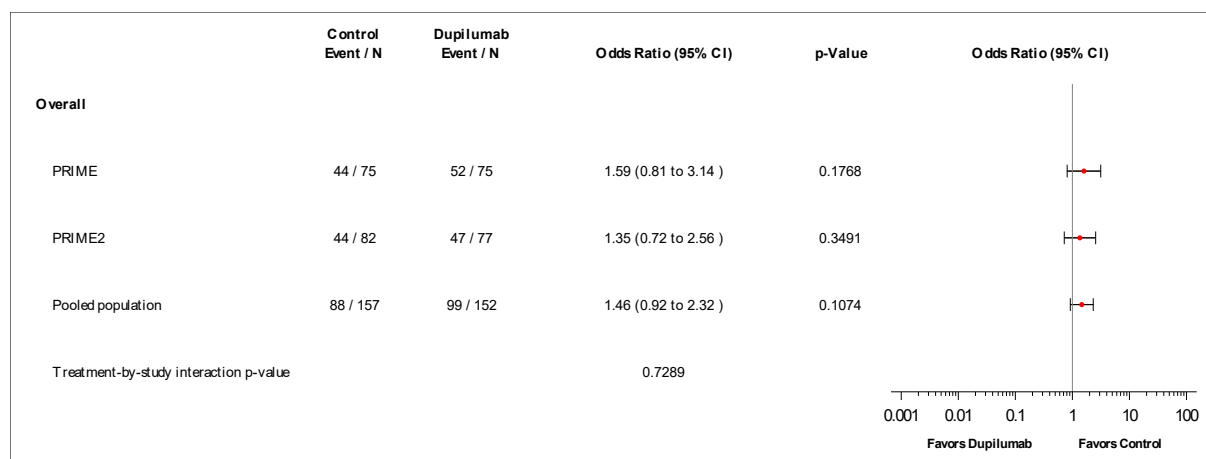


Abbildung 4-116: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

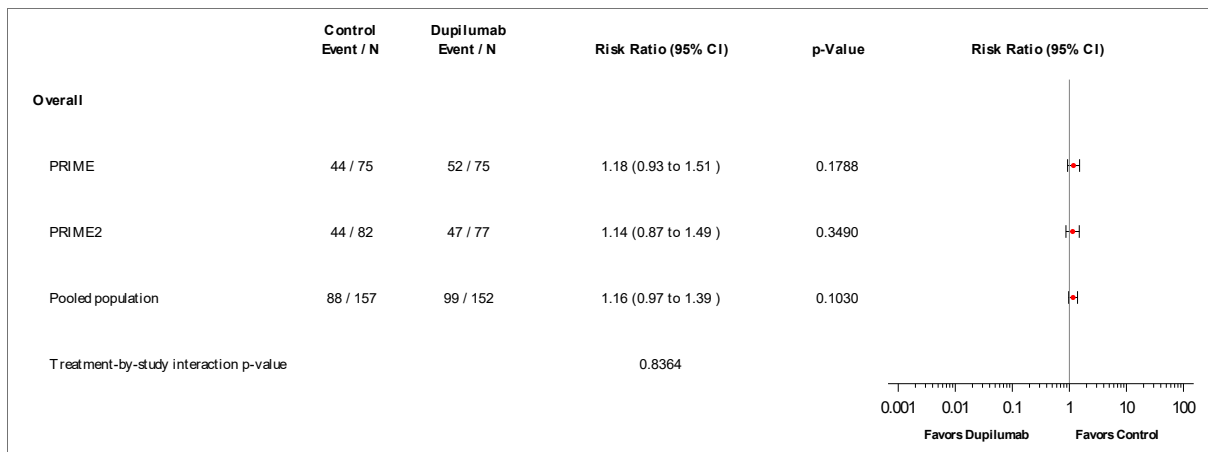


Abbildung 4-117: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

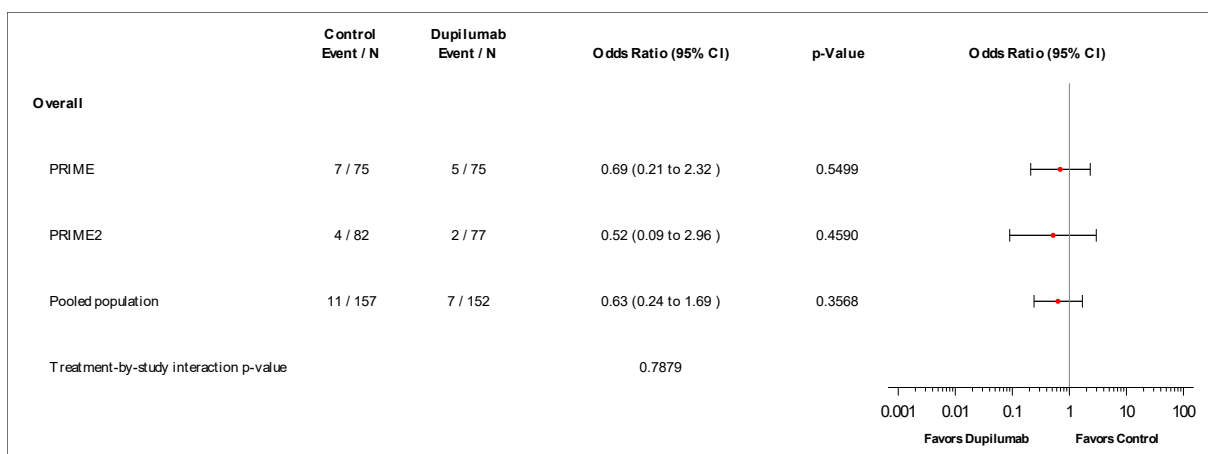


Abbildung 4-118: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

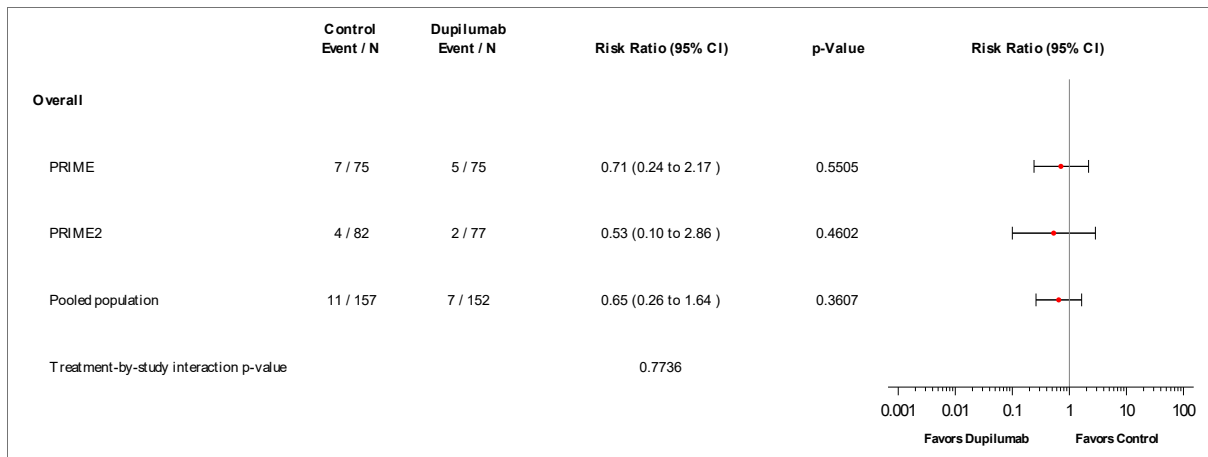


Abbildung 4-119: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

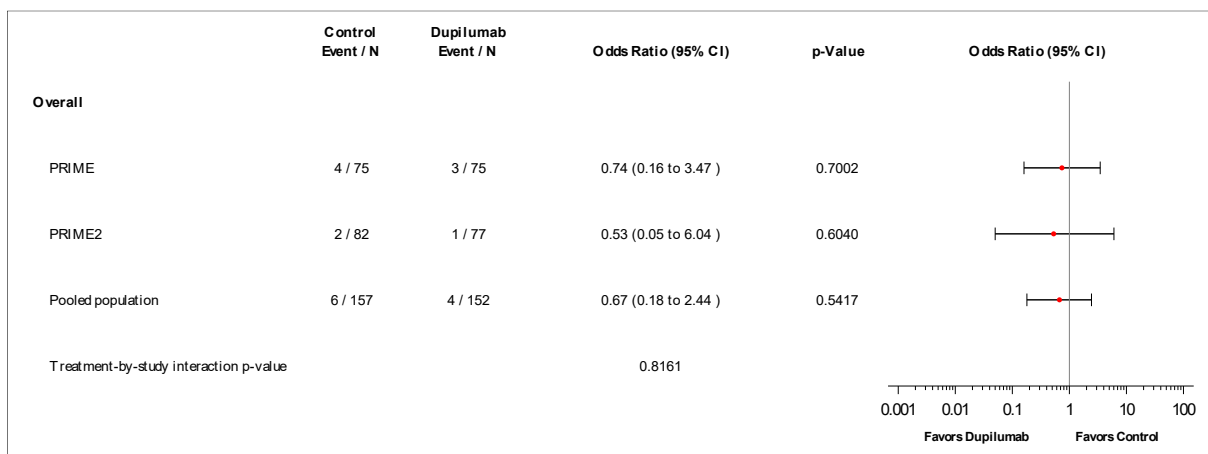


Abbildung 4-120: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)



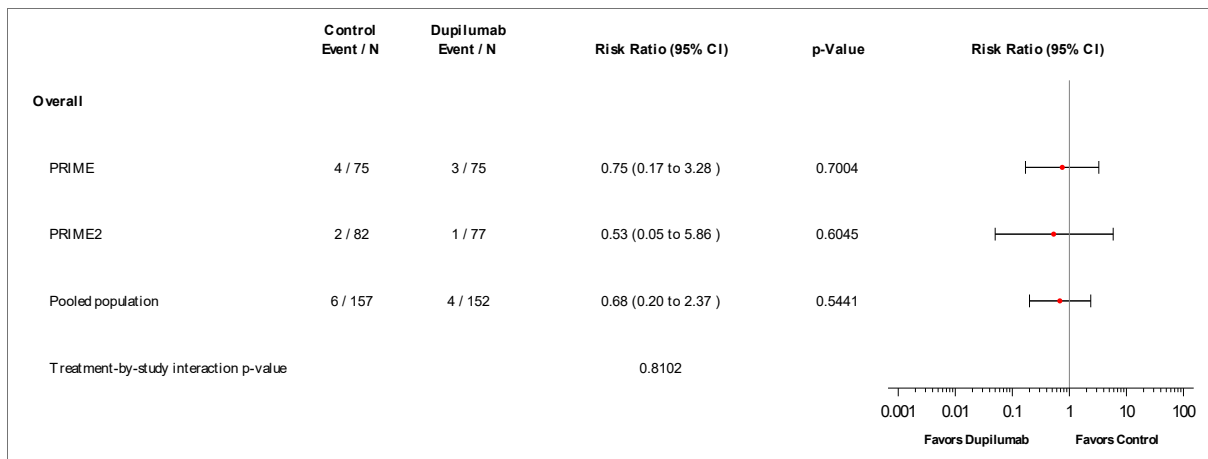


Abbildung 4-121: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

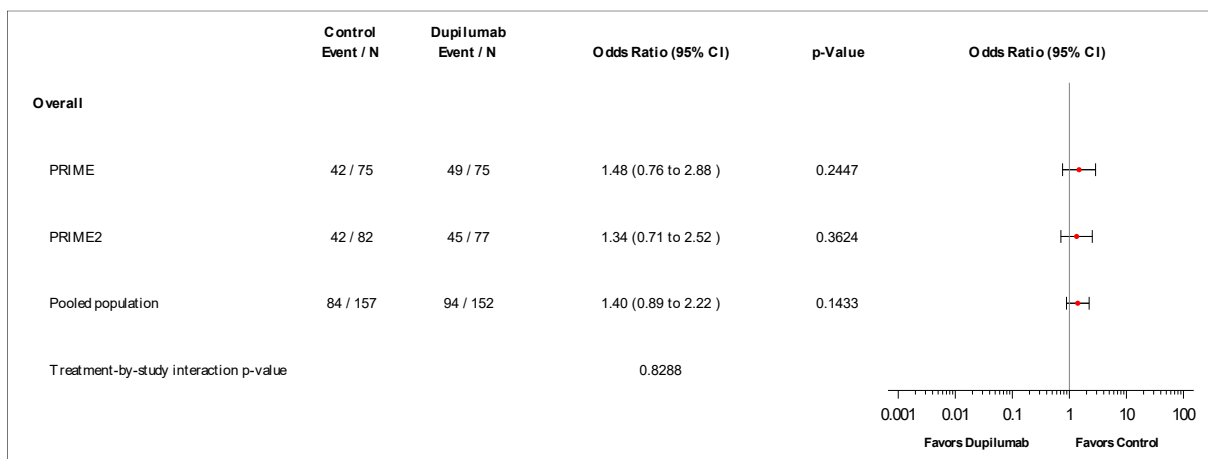


Abbildung 4-122: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

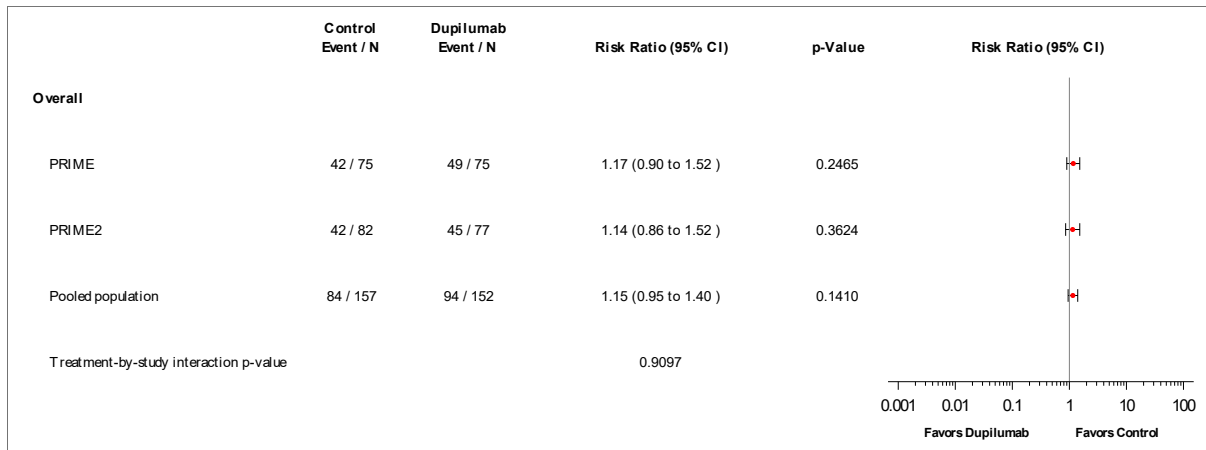


Abbildung 4-123: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die nicht-schweren UE exklusive Prurigo nodularis; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für die UE, SUE, und schwere UE, jeweils exklusive Prurigo nodularis, eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-116 bis Abbildung 4-123). Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen auf das *Risk Ratio*.

**4.3.1.3.1.13.4 UE von besonderem Interesse (AESI)**

Tabelle 4-80: UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Jegliches AESI</b>					
PRIME	75	0 (0)	75	1 (1,3)	0,14* [0,00; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; 0,9755 NE [NE; NE]; NE
PRIME2	77	1 (1,3)	82	1 (1,2)	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644
Gepoolte Population	152	1 (0,7)	157	2 (1,3)	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,9 [-4,78; 2,98]; 0,6475
<b>AESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch bestätigt)</b>					
PRIME	75	0 (0)	75	1 (1,3)	0,14* [0,00; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; 0,9755 NE [NE; NE]; NE
PRIME2	77	1 (1,3)	82	1 (1,2)	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644
Gepoolte Population	152	1 (0,7)	157	2 (1,3)	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,90 [-4,78; 2,98]; 0,6475
<b>Schwere AESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch bestätigt)</b>					
PRIME	75	0	75	0	-
PRIME2	77	0	82	0	-
Gepoolte Population	152	0	157	0	-
<b>Schwerwiegende AESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch bestätigt)</b>					
PRIME	75	0	75	0	-
PRIME2	77	0	82	0	-
Gepoolte Population	152	0	157	0	-
Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zu Woche 24.					
*Das Peto-Odds-Ratio wurde basierend auf Yusuf et al., 1985 berechnet [65]. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.					
a: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung (Dupilumab oder Kontrolle) als fester Faktor und bei der gepoolten Population die Studie (PRIME oder PRIME2) als Kovariate					

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

In den Studien PRIME und PRIME2 traten nur wenige Ereignisse in den jeweiligen AESI-Kategorien auf. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es traten keine Ereignisse der weiteren im Studienprotokoll definierten AESI-Kategorien auf (Tabelle 4-80).

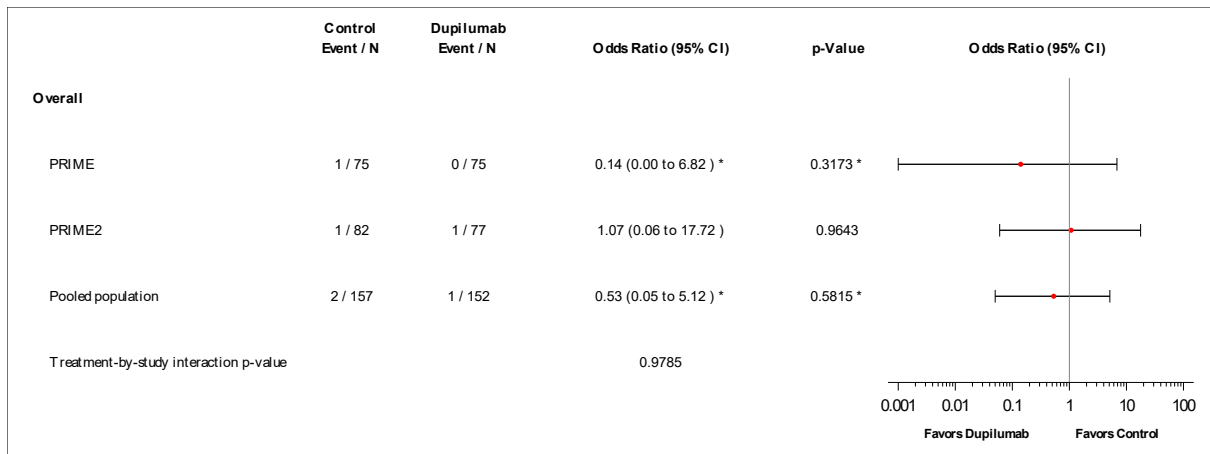


Abbildung 4-124: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche AESI in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio* / \**Peto Odds Ratio*)

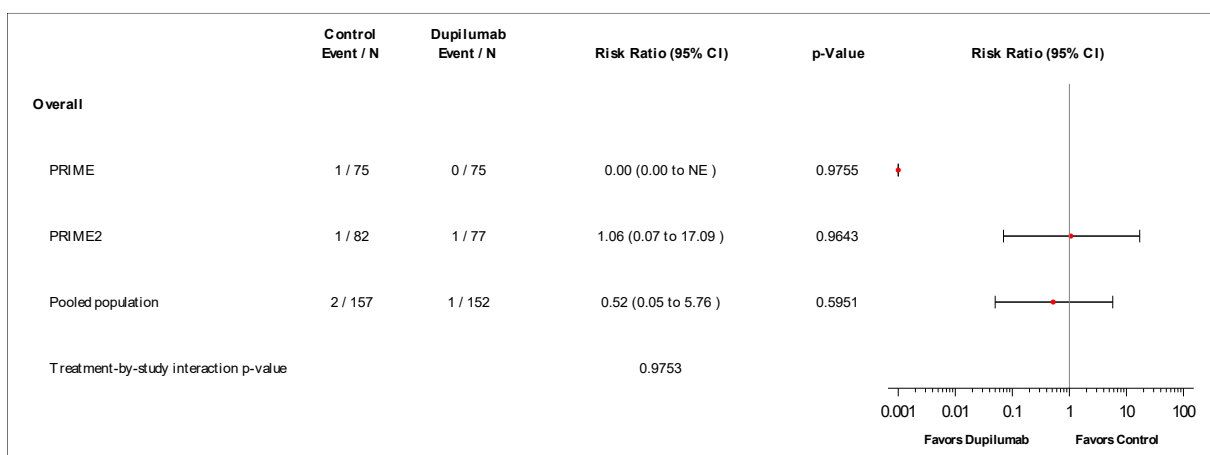


Abbildung 4-125: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche AESI in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

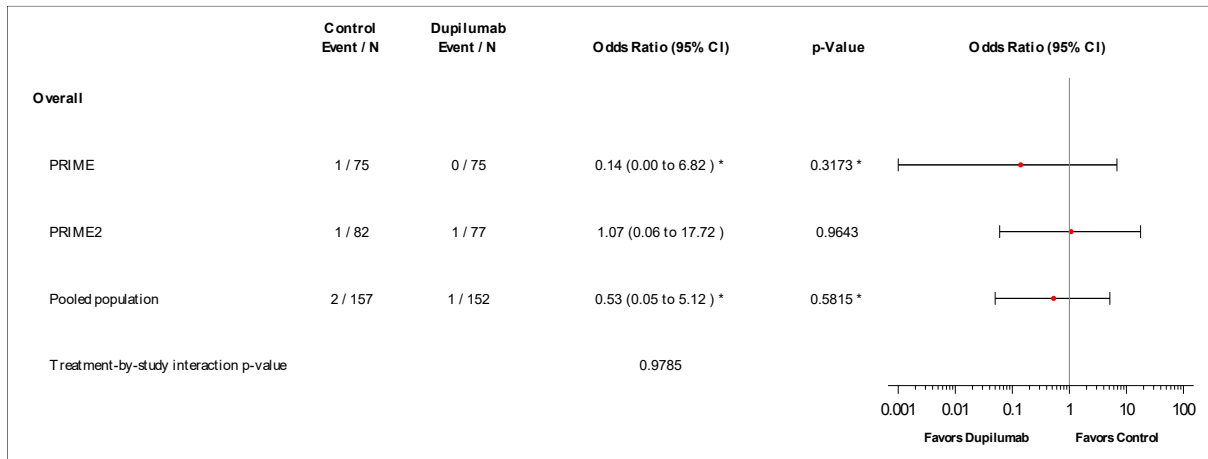


Abbildung 4-126: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für das AESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio/ \*Peto Odds Ratio*)

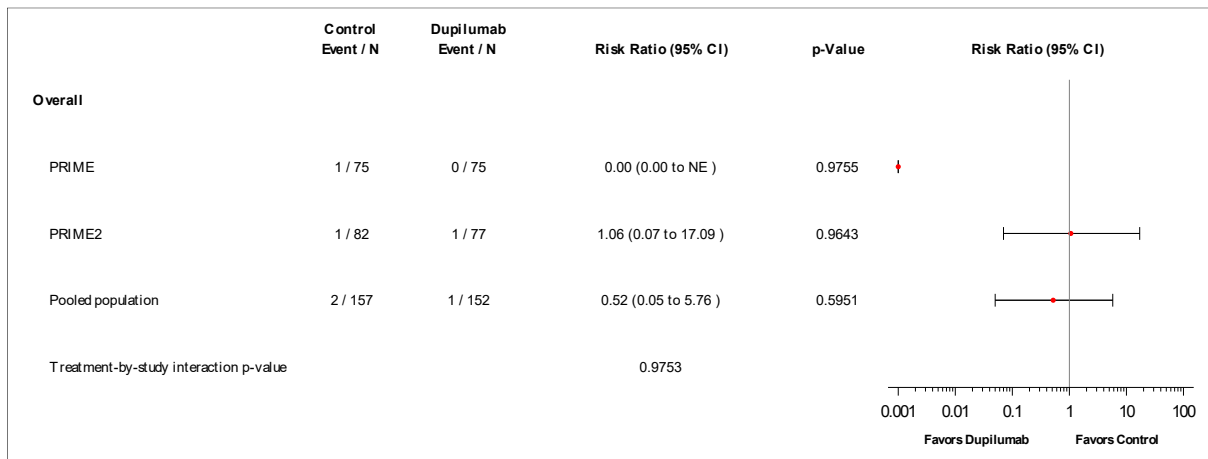


Abbildung 4-127: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für das AESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für AESI bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-124 bis Abbildung 4-127). Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### 4.3.1.3.1.13.5 UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

Tabelle 4-81: UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
PRIME2	77	8 (10,4)	82	3 (3,7)	3,05 [0,77; 12,09]; 0,1112 2,84 [0,77; 10,42]; 0,1148 6,73 [-1,27; 14,73]; 0,0984
Gepoolte Population	152	14 (9,2)	157	8 (5,1)	1,89 [0,77; 4,66] 0,1670 1,81 [0,78; 4,20] 0,1691 4,29 [-1,50; 10,08] 0,1462
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
PRIME	75	18 (24)	75	22 (29,3)	0,76 [0,37; 1,58]; 0,4619 0,82 [0,48; 1,40]; 0,4629 -5,33 [-19,58; 8,91]; 0,4605
PRIME2	77	23 (29,9)	82	16 (19,5)	1,76 [0,84; 3,68]; 0,1335 1,53 [0,87; 2,68]; 0,1361 10,36 [-3,09; 23,81]; 0,1302
Gepoolte Population	152	41 (27)	157	38 (24,2)	1,15 [0,69; 1,93]; 0,5819 1,11 [0,76; 1,63]; 0,5970 2,97 [-6,82; 12,76]; 0,5508
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
PRIME	75	9 (12)	75	5 (6,7)	1,91 [0,60; 6,05]; 0,2696 1,80 [0,63; 5,16]; 0,2722 5,33 [-4,01; 14,68]; 0,2614
PRIME2	77	5 (6,5)	82	9 (11)	0,56 [0,18; 1,78]; 0,3255 0,59 [0,21; 1,70]; 0,3278 -4,48 [-13,27; 4,31]; 0,3154
Gepoolte Population	152	14 (9,2)	157	14 (8,9)	1,04 [0,47; 2,26]; 0,9305 1,03 [0,51; 2,10]; 0,9271 0,17 [-6,49; 6,82]; 0,9604
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
PRIME	75	8 (10,7)	75	4 (5,3)	2,12 [0,60; 7,44]; 0,2392 2,00 [0,62; 6,42]; 0,2421 5,33 [-3,38; 14,05]; 0,2283
Gepoolte Population	152	15 (9,9)	157	8 (5,1)	2,04 [0,83; 4,97]; 0,1183 1,93 [0,84; 4,44]; 0,1200 4,73 [-1,15; 10,62]; 0,1147
<b>SOC: Untersuchungen</b>					
Gepoolte Population	152	11 (7,2)	157	9 (5,7)	1,28 [0,51; 3,20]; 0,5936 1,26 [0,54; 2,97]; 0,5945

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

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
					1,55 [-3,98; 7,08]; 0,5818
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Gepoolte Population	152	10 (6,6)	157	13 (8,3)	0,78 [0,33; 1,83]; 0,5613 0,79 [0,36; 1,75]; 0,5636 -1,80 [-7,59; 3,99]; 0,5413
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>					
PRIME	75	10 (13,3)	75	7 (9,3)	1,49 [0,53; 4,20]; 0,4431 1,43 [0,57; 3,58]; 0,4442 4,00 [-6,21; 14,21]; 0,4400
PRIME2	77	9 (11,7)	82	9 (11)	1,07 [0,40; 2,89]; 0,8875 1,06 [0,44; 2,56]; 0,8875 0,71 [-9,23; 10,65]; 0,8876
Gepoolte Population	152	19 (12,5)	157	16 (10,2)	1,26 [0,62; 2,56]; 0,5231 1,23 [0,65; 2,30]; 0,5234 2,32 [-4,80; 9,45]; 0,5216
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>					
PRIME	75	15 (20)	75	13 (17,3)	1,19 [0,52; 2,73]; 0,6760 1,15 [0,59; 2,27]; 0,6762 2,67 [-9,90; 15,23]; 0,6756
PRIME2	77	11 (14,3)	82	12 (14,6)	0,97 [0,40; 2,37]; 0,9503 0,98 [0,46; 2,09]; 0,9503 -0,35 [-11,37; 10,67]; 0,9503
Gepoolte Population	152	25 (16,4)	157	22 (14)	1,20 [0,64; 2,25]; 0,5621 1,17 [0,69; 1,99]; 0,5520 2,07 [-5,96; 10,10]; 0,6125
Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zu Woche 24.					
a: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung (Dupilumab oder Kontrolle) als fester Faktor und bei der gepoolten Population die Studie (PRIME oder PRIME2) als Kovariate					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class					

Dargestellt werden UE, die bei mindestens 10 % bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten. Dies trifft in einigen Fällen nicht auf die Einzelstudien, sondern nur die gepoolte Population zu. Die Raten für die UE nach SOC liegen für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-81). Kein UE einer bestimmten PT tritt bei 10 % bzw. 10 Patienten auf.

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

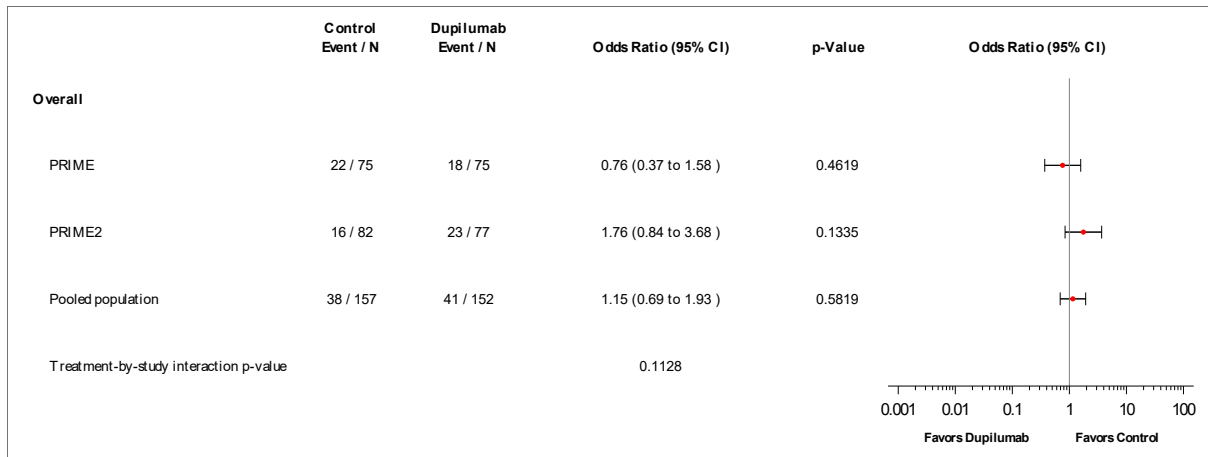


Abbildung 4-128: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

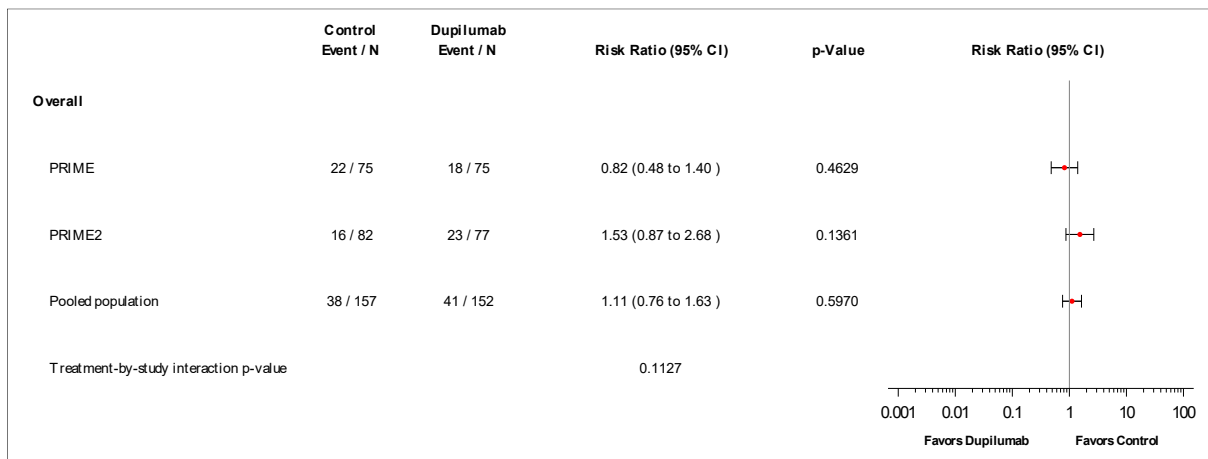


Abbildung 4-129: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)



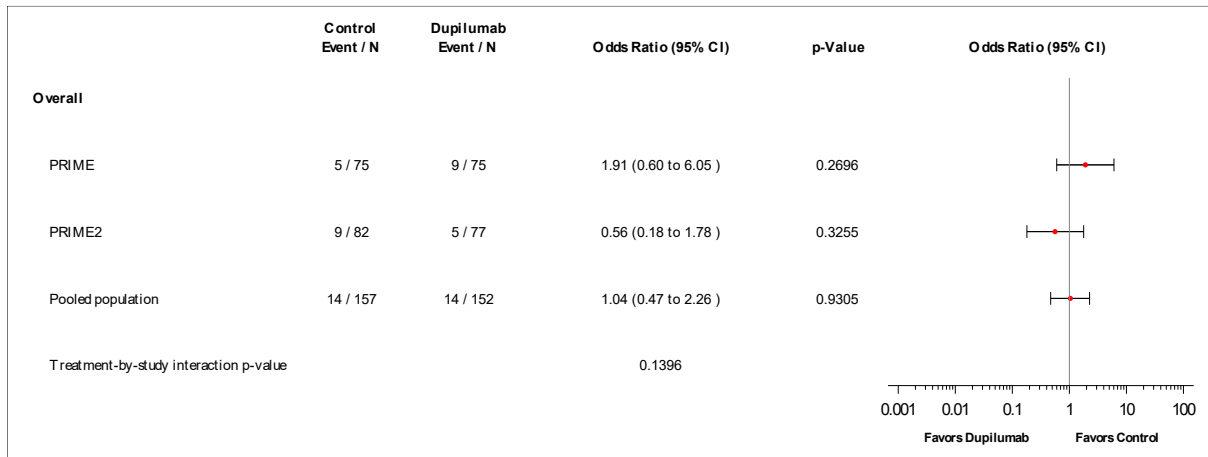


Abbildung 4-130: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

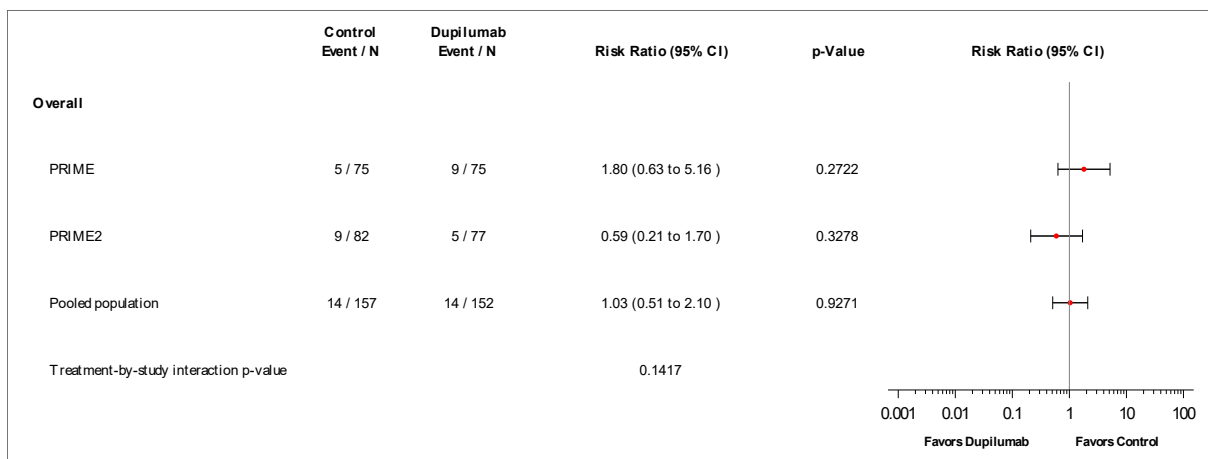


Abbildung 4-131: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

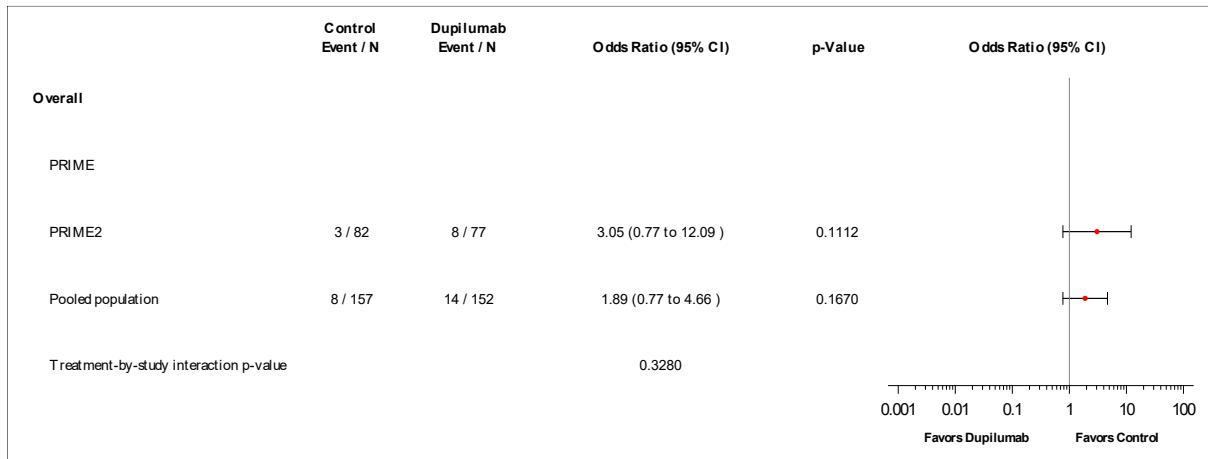


Abbildung 4-132: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

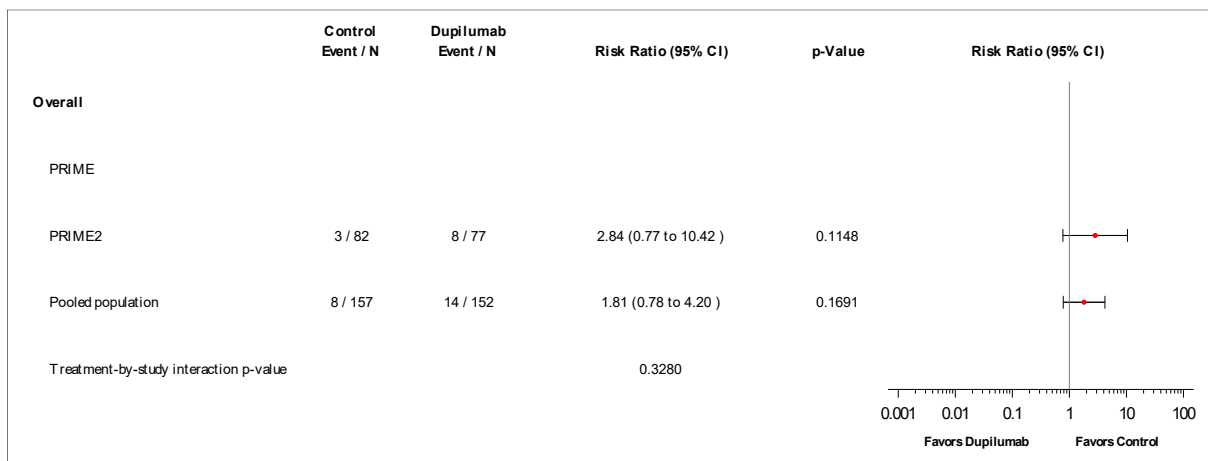


Abbildung 4-133: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

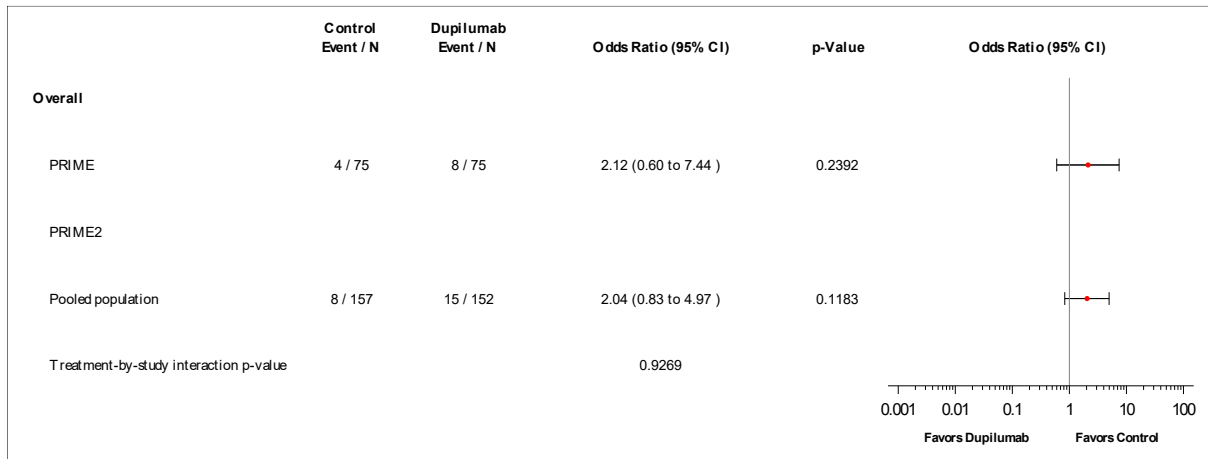


Abbildung 4-134: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

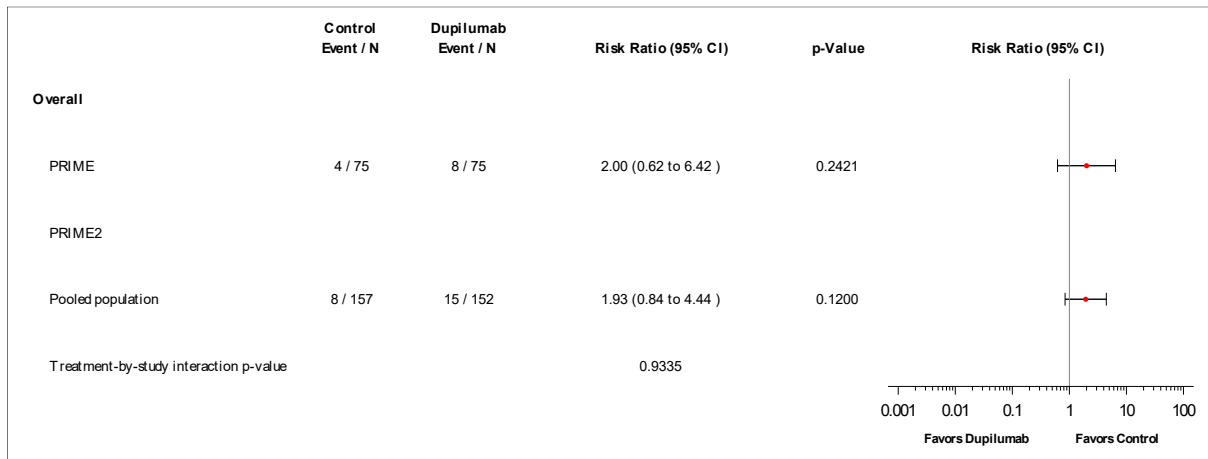


Abbildung 4-135: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

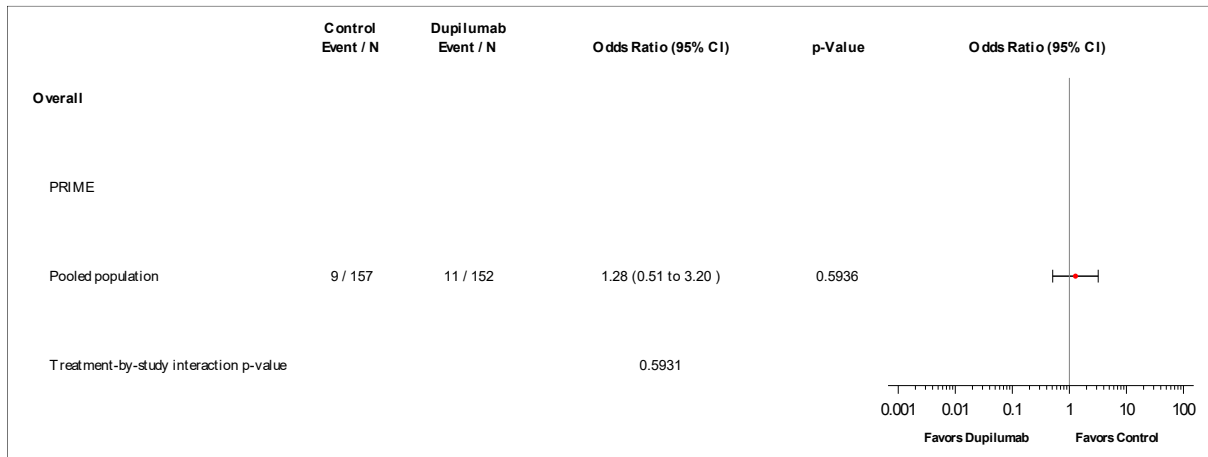


Abbildung 4-136: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Untersuchungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

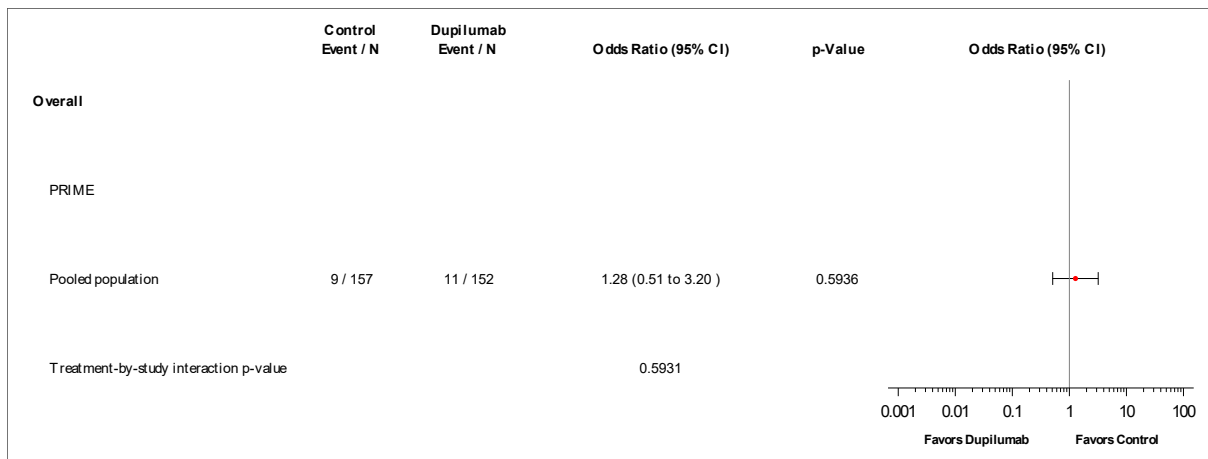


Abbildung 4-137: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Untersuchungen in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

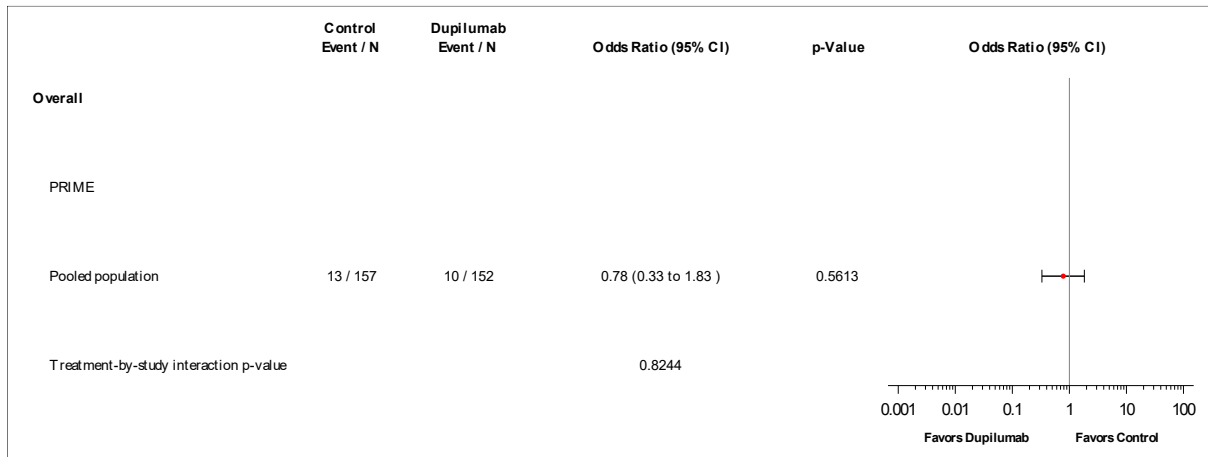


Abbildung 4-138: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

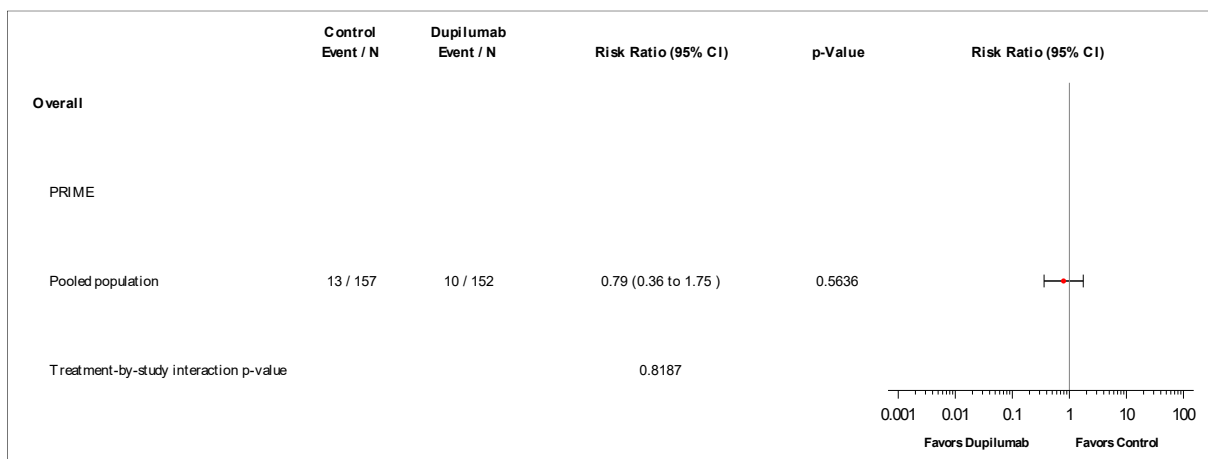


Abbildung 4-139: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

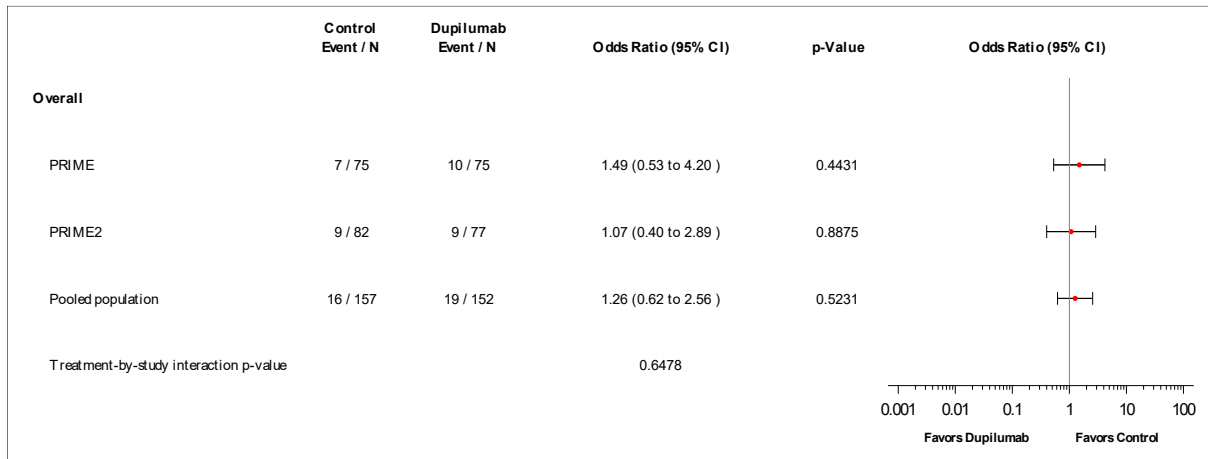


Abbildung 4-140: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

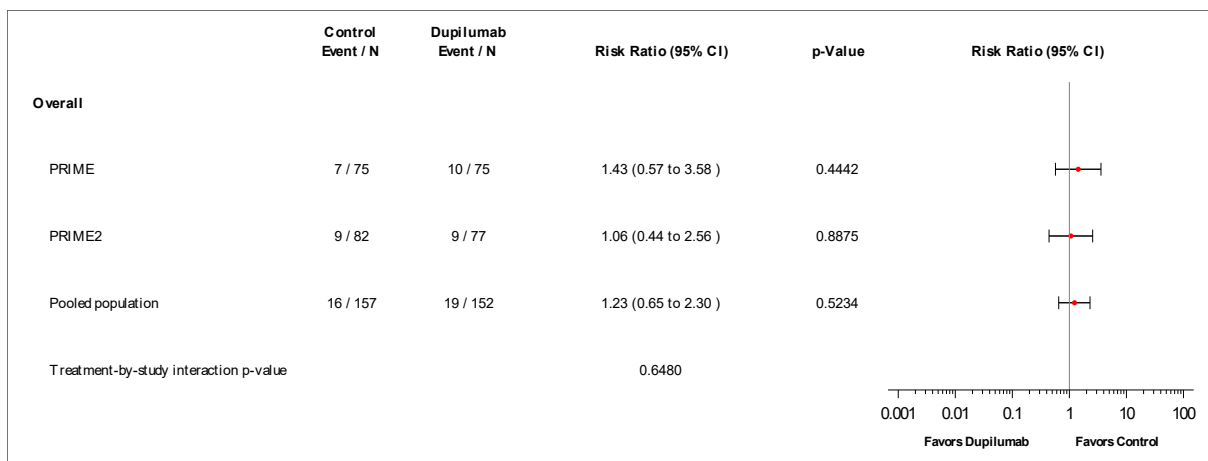


Abbildung 4-141: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

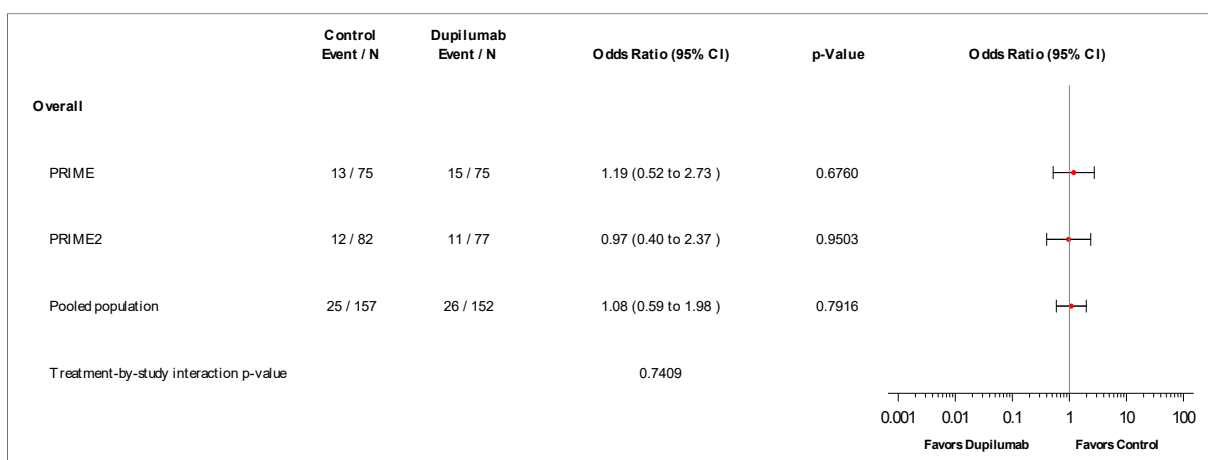


Abbildung 4-142: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*)

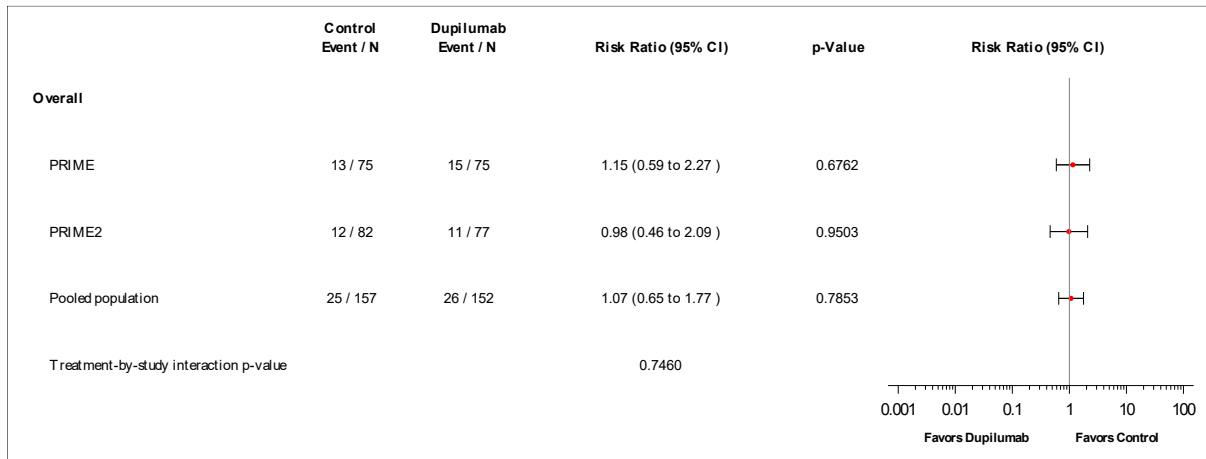


Abbildung 4-143: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien PRIME und PRIME2 zeigt für die UE nach SOC und PT bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-128 bis Abbildung 4-143). Analog zu den Einzelstudienresultaten ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### **4.3.1.3.1.13.6 Schwerwiegende UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten)**

In den Studien trat kein schwerwiegendes UE einer bestimmten SOC oder PT bei mindestens 5 % bzw. 10 Patienten auf.

#### **4.3.1.3.1.13.7 Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten)**

In den Studien trat kein schweres UE einer bestimmten SOC oder PT bei mindestens 5 % bzw. 10 Patienten auf.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien PRIME und PRIME2 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 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.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

---

<sup>16</sup> unbesetzt



- 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 wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5.1 beschriebenen Methodik durchgeführt. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird zunächst eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes vorgenommen. 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. Bei einigen der Subgruppenanalysen konnte kein OR und RR berechnet werden. Grund dafür sind leere Zellen bzw. eine unbalancierte Verteilung innerhalb einer oder mehrere Zellen der Kontingenztafel in jedem Level der in dem statistischen Analysemodell verwendeten Strata. Auch dies kann zu einem Ungleichgewicht und infolge dessen zu einem falsch positiven Ergebnis für die Subgruppeninteraktion führen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, wenn aus jeder Subgruppenausprägung mindestens 10 Patienten und zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer der Subgruppenausprägungen für binäre Endpunkte und Sicherheitsendpunkte in die Analyse eingehen. Für die Sicherheitsendpunkte gilt für die UE nach SOC und PT zusätzlich, dass diese nur dargestellt werden müssen, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten wurden diese Kriterien für keine unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT erreicht.

Tabelle 4-82 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

PRIME/PRIME2/gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Baseline IGA-PN-S	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>Morbidität</b>												
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zur Verbesserung in der WI-NRS von $\geq 4$ Punkten	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i>	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

PRIME/PRIME2/gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Baseline IGA-PN-S	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PGIC zu Woche 24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PRIME/PRIME2/gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Baseline IGA-PN-S	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 6,3$ Punkten im HADS Gesamtscore	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

PRIME/PRIME2/gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Baseline IGA-PN-S	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des HADS Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lebensqualität												
Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sicherheit												
Unerwünschte Ereignisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PRIME/PRIME2/gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Baseline IGA-PN-S	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Es werden nur Subgruppen mit mindestens 10 Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sowie bei binären Endpunkten mit mindestens 10 Ereignissen in einer der Subgruppenausprägungen dargestellt.</p> <p>*Es traten keine Todesfälle in den Studien PRIME und PRIME2 auf</p> <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Angst; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Depressionen; IGA-PN-A: <i>Investigator Global Assessment für Prurigo nodularis Activity</i>; IGA-PN-S: <i>Investigator Global Assessment für Prurigo nodularis Stage</i>; KI: Konfidenzintervall; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-83 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 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PRIME

PRIME												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>Morbidität</b>												
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	0,8179	0,5543	**	0,2359	0,1506	0,9773	**	**	0,4931	0,5593	0,3422	0,4475
Zeit bis zur Verbesserung in der WI-NRS von $\geq 4$ Punkten	0,6824	0,4669	**	0,0577	<b>0,0035</b>	0,1772	**	**	0,1097	0,302	0,1343	0,8538
Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert	0,4079	0,8156	**	0,5199	0,6852	0,8666	**	**	0,4376	0,4152	0,2572	0,8837
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$	0,1259	0,4826	**	0,2513	<b>&lt;0,0001</b>	0,1944	**	**	0,6464	0,1236	0,1654	0,5534

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

PRIME												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i> Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	0,5829	0,7641	**	0,2423	0,5442	0,9068	**	**	0,705	0,1596	0,7638	0,781
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i> Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	0,1276 0,5224	0,4323 0,7245	** **	0,1872 0,6161	0,2489 0,7856	0,106 0,6895	** **	** **	<b>0,0073</b> 0,3704	0,3943 0,3664	0,8404 0,5402	0,7252 0,629
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert	0,9778 0,662	0,1421 0,7508	** **	0,7071 0,2151	0,9339 0,1902	0,989 0,8439	** **	** **	0,3976 0,7937	0,8562 0,7405	0,7162 0,816	0,618 0,3393
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)	0,2018	0,9636	**	0,9179	0,2263	0,3744	**	**	0,6647	0,0848	0,4088	0,7923



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

PRIME												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)	0,2634	0,242	**	0,4237	0,5143	0,4544	**	**	0,2949	<b>0,0317</b>	0,2966	0,893
Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)	0,7818	0,6784	**	0,6442	0,7964	0,9348	**	**	0,9797	0,4388	0,9784	0,9810
PGIC zu Woche 24	<b>0,0377</b>	0,0597	**	0,2021	<b>0,0488</b>	0,1663	**	**	0,4869	<b>0,0014</b>	0,0661	0,1522
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1	0,7358	0,3004	**	0,7705	0,8862	0,8761	**	**	0,768	0,6478	0,7404	0,7286
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2	<b>0,0492</b>	0,1215	**	0,2711	0,4083	0,195	**	**	0,6519	0,298	<b>0,0101</b>	0,6528
Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert	0,2942	0,6161	**	0,654	0,8105	0,8364	**	**	0,8647	0,581	0,1272	0,9466
Patienten mit ≥75 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	0,4317	0,5233	**	<b>0,004</b>	0,0978	0,2031	**	**	0,8683	0,0784	0,3433	0,8061
Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	0,2857	0,9605	**	0,7941	0,8561	0,9996	**	**	0,8736	0,8725	0,9808	0,9985

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

PRIME												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert	0,0625	0,4046	**	0,2513	0,551	0,6135	**	**	0,9242	<b>0,0403</b>	0,0895	0,1236
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0	0,2223	0,3777	**	0,0997	0,4761	0,388	**	**	0,9135	0,2035	0,1037	0,9095
Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert	0,4731	0,2987	**	0,3876	0,5118	0,5458	**	**	0,6953	0,1907	0,2268	0,2457
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0	0,44	0,5955	**	0,3148	0,9613	<b>&lt;0,0001</b>	**	**	0,8037	0,169	0,2834	0,7728
Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert	0,3658	0,3985	**	0,8266	0,9203	0,8916	**	**	0,8363	0,1084	0,6286	0,8347
Patienten mit einer Verbesserung von	0,0812	0,1907	**	0,9996	0,1305	0,3791	**	**	0,6949	0,4826	0,6775	0,9754

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

PRIME												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
≥ 3,15 Punkten in der HADS-A												
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 3,15 Punkten in der HADS-D	0,8478	0,8146	**	0,9159	0,2191	0,7395	**	**	0,9297	0,5989	0,3231	0,9995
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6,3 Punkten im HADS Gesamtscore	0,6737	0,5799	**	0,9698	0,0971	0,4436	**	**	0,4473	0,4742	0,7528	0,952
Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert	0,0779	0,9823	**	0,9087	0,2721	0,8043	**	**	0,9717	0,283	0,842	0,4319
Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert	0,6894	0,9839	**	0,2825	0,1762	0,9162	**	**	0,5264	0,5098	0,642	0,2873
Veränderung des HADS Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert	0,1932	0,9672	**	0,6297	0,1704	0,8529	**	**	0,7497	0,3136	0,7356	0,3196

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

PRIME												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
<b>Lebensqualität</b>												
Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten	0,6009	0,0809	**	0,8642	0,6289	0,5703	**	**	0,9948	0,3352	0,7084	0,419
Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0	0,4698	<b>0,0252</b>	**	0,9938	0,3366	0,1678	**	**	0,4725	0,9704	<b>0,0165</b>	0,836
Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert	0,826	0,7837	**	0,7144	0,641	0,9202	**	**	0,6492	0,3865	0,3260	0,3372
<b>Sicherheit</b>												
UE	0,6596	0,8036	**	0,6626	0,2795	0,9012	**	**	0,9919	0,7559	0,9790	0,3958
Schwerwiegende UE (SUE)	0,3618	**	**	1,0000	**	**	**	**	**	**	**	0,7026
Schwere UE	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Nicht-schwere UE	0,9820	0,9703	**	0,8260	0,3933	0,9675	**	**	0,5538	0,7282	0,6636	0,2251
Therapieabbrüche aufgrund von UE	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
UE exklusive Prurigo nodularis	0,3259	0,5908	**	0,7306	0,3489	0,8567	**	**	0,7972	0,3939	0,5467	0,3278

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

PRIME												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCL-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Schwerwiegende UE (SUE) exklusive Prurigo nodularis	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	0,7832
Schwere UE exklusive Prurigo nodularis	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis	0,6736	0,9000	**	0,7162	0,6286	0,8514	**	**	0,5034	0,4234	1,0000	0,2064
Jegliches AESI	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**

Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung einer möglichen Interaktion der p-Wert des Interaktionsterms Behandlung\*Subgruppe des Risk Ratios herangezogen.  
 \*Es traten keine Todesfälle in den Studien PRIME und PRIME2 auf  
 \*\* Es werden nur Subgruppen mit mindestens 10 Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sowie zusätzlich bei binären Endpunkten mit mindestens 10 Ereignissen in einer der Subgruppenausprägungen dargestellt.

AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EQ-5D: *Euro Quality of Life 5D*; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*; HADS-A: *Hospital Anxiety and Depression Scale* für Angst; HADS-D: *Hospital Anxiety and Depression Scale* für Depressionen; IGA-PN-A: *Investigator Global Assessment für Prurigo nodularis Activity*; IGA-PN-S: *Investigator Global Assessment für Prurigo nodularis Stage*; KI: Konfidenzintervall; NRS: *Numerical Rating Scale*; PAS: *Prurigo Activity Score*; PGIC: *Patient Global Impression of Change*; PGIS: *Patient Global Impression of Severity*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse WI-NRS: *Worst-Itch Numerical-Rating-Scale*

Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für PRIME2

PRIME2												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>Morbidität</b>												
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 4 Punkten in der WI-NRS	0,7357	0,7043	**	0,8749	0,1696	0,0770	0,4122	**	0,4819	0,832	0,1061	<b>0,0075</b>
Zeit bis zur Verbesserung in der WI-NRS von ≥ 4 Punkten	0,9953	0,9213	**	0,7039	0,866	<b>0,0392</b>	0,4213	**	0,3416	0,8963	0,5442	0,2305
Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert	0,5953	0,5297	**	0,6765	0,364	0,5088	0,7443	**	0,9162	0,6283	0,6331	0,0667
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1,5 Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i>	0,3572	0,1829	**	0,572	0,5621	0,051	0,0693	**	0,1037	0,1854	0,0764	<b>&lt;0,0001</b>
Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	0,5948	0,3716	**	0,4281	0,3447	0,5001	0,7777	**	0,8941	0,2064	0,6269	0,1991

PRIME2												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i>	0,3283	0,1554	**	0,754	0,6231	0,9536	0,8187	**	0,6398	0,843	0,162	<b>0,0053</b>
Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	0,6852	0,3195	**	0,832	0,9724	0,4813	0,8905	**	0,4149	0,6287	0,9754	<b>&lt;0,0001</b>
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS	0,131	0,5504	**	0,8693	0,958	0,2283	0,1765	**	0,1994	0,1655	<b>0,0162</b>	0,104
Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert	0,609	0,5915	**	0,9907	0,3276	0,1809	0,4667	**	0,3443	0,2483	0,3524	0,4166
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)	0,6002	0,2538	**	0,6381	0,9064	0,7136	<b>0,0315</b>	**	0,3772	0,0769	0,447	0,219
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)	0,0549	0,8519	**	0,7485	0,8092	0,2916	0,0971	**	0,418	0,0812	<b>0,0098</b>	<b>0,0062</b>

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

PRIME2												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)	0,1864	0,8168	**	0,9320	0,9158	0,9415	0,8494	**	0,4498	0,9707	0,3608	0,9731
PGIC zu Woche 24	0,2683	0,5047	**	0,8814	0,7526	0,4361	0,2046	**	0,9436	<b>0,0213</b>	0,4961	0,203
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1	0,6734	0,7654	**	0,9548	0,9427	0,9932	0,8815	**	0,3133	0,6025	0,4468	0,2986
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2	0,9768	0,9555	**	0,6386	0,8579	0,9019	0,4014	**	<b>0,0326</b>	0,2582	0,1639	<b>0,0244</b>
Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert	0,3715	0,9166	**	0,9398	0,9805	0,8614	0,4765	**	0,3208	0,1847	0,8915	0,1538
Patienten mit ≥75 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	0,3308	0,3601	**	0,2292	0,1784	0,9721	0,7189	**	0,7071	0,4859	0,2772	<b>0,0009</b>
Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	0,9778	0,661	**	0,8242	0,9901	1,000	0,9965	**	0,4303	0,9465	0,2993	<b>0,0364</b>
Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS	0,7413	0,9975	**	0,4951	0,8593	0,4561	0,3651	**	0,554	<b>0,0023</b>	0,3059	<b>0,0482</b>



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

PRIME2												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
gegenüber dem Ausgangswert												
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0	0,5431	0,238	**	0,3871	0,3896	0,9442	0,312	**	0,7921	0,236	0,1654	0,1685
Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert	0,9007	0,214	**	0,1796	0,7774	0,8994	0,7315	**	0,919	0,2711	0,2864	0,1006
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0	0,4351	0,3023	**	0,2641	0,7813	0,9542	0,1771	**	0,9708	0,3495	0,0833	<b>0,0462</b>
Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert	0,7136	0,4104	**	0,2664	0,8062	0,9457	0,9354	**	0,9388	0,7018	0,1674	<b>0,0285</b>
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A	<b>0,0391</b>	0,8616	**	0,7384	0,6901	0,2402	0,2037	**	0,7300	0,6979	0,6978	0,6073
Patienten mit einer Verbesserung von	<b>0,0461</b>	0,2793	**	0,539	0,612	0,8873	0,6424	**	0,9661	0,7795	0,9185	<b>0,0341</b>

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

PRIME2												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCL-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
≥ 3,15 Punkten in der HADS-D												
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6,3 Punkten im HADS Gesamtscore	0,0874	0,359	**	0,4316	0,4517	0,7738	0,5151	**	0,9328	0,3585	0,6401	0,0544
Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert	0,6131	0,6474	**	0,4199	0,8065	0,7304	0,5044	**	0,9982	0,4153	0,7437	0,7113
Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert	0,537	0,3313	**	0,8735	0,2346	0,5614	0,646	**	0,6754	0,589	0,6352	0,6004
Veränderung des HADS Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert	0,9668	0,8397	**	0,8332	0,4955	0,8038	0,508	**	0,8434	0,4433	0,6717	0,6428
<b>Lebensqualität</b>												
Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von ≥ 4,5 Punkten	0,1199	0,9092	**	0,6203	<0,0001	0,9253	0,1931	**	0,1623	0,3739	0,5616	0,0932
Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0	0,936	0,6003	**	0,1204	0,906	0,7247	0,7091	**	0,7601	0,5803	0,5414	<b>0,0377</b>

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

PRIME2												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCL-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert	0,464	0,873	**	0,9601	0,914	0,5429	0,8308	**	0,8564	0,4061	0,3969	0,0696
Sicherheit												
UE	0,4173	0,9947	**	0,3553	0,2749	0,5392	0,0983	**	0,2304	0,1760	0,6241	0,8765
Schwerwiegende UE (SUE)	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Schwere UE	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Nicht-schwere UE	0,8283	0,6185	**	0,3786	0,5550	0,4576	0,1225	**	0,1032	0,1422	0,3412	0,9159
Therapieabbrüche aufgrund von UE	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
UE exklusive Prurigo nodularis	0,2855	0,5634	**	0,3084	0,3804	0,5470	0,0551	**	0,0864	0,4717	0,3607	0,9911
Schwerwiegende UE (SUE) exklusive Prurigo nodularis	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Schwere UE exklusive Prurigo nodularis	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis	0,7057	0,3775	**	0,3145	0,5699	0,4291	<b>0,0477</b>	**	<b>0,0482</b>	0,2927	0,2159	0,9969

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

PRIME2												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCL-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Jegliches AESI	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
<p>Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung einer möglichen Interaktion der p-Wert des Interaktionsterms Behandlung*Subgruppe des Risk Ratios herangezogen.                      *Es traten keine Todesfälle in den Studien PRIME und PRIME2 auf                      ** Es werden nur Subgruppen mit mindestens 10 Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sowie bei binären Endpunkten mit mindestes 10 Ereignissen in einer der Subgruppenausprägungen dargestellt.</p> <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Angst; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Depressionen; IGA-PN-A: <i>Investigator’ Global Assessment für Prurigo nodularis Activity</i>; IGA-PN-S: <i>Investigator Global Assessment für Prurigo nodularis Stage</i>; KI: Konfidenzintervall; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>												

Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die gepoolte Population

Gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCI-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<b>Morbidität</b>												
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	0,8067	0,4300	**	0,4131	0,0963	0,3360	0,7597	0,5594	0,9061	0,9534	<b>0,0368</b>	<b>0,0059</b>
Zeit bis zur Verbesserung in der WI-NRS von $\geq 4$ Punkten	0,4474	0,5827	**	0,3944	<b>0,0125</b>	<b>0,0376</b>	0,365	0,9887	0,7762	0,7223	0,0593	0,2172
Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert	0,6621	0,5898	**	0,4167	0,3064	0,6126	0,9295	0,5528	0,6656	0,5045	0,1481	0,128
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i>	0,3951	0,2643	**	0,3457	0,2493	0,65	0,1876	<b>&lt;0,0001</b>	0,2424	<b>0,0435</b>	0,6324	0,1178
Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	0,7903	0,4415	**	0,1278	0,1938	0,7463	0,9079	0,6676	0,791	0,1226	0,3878	0,2137

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

Gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i>	0,0579	0,9615	**	0,1084	0,4192	0,4227	0,061	0,7341	<b>0,0162</b>	0,6801	0,1748	<b>0,0289</b>
Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	0,3528	0,6780	**	0,8030	0,8427	0,7809	0,7500	0,8147	0,1825	0,8254	0,5616	<b>0,0185</b>
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS	0,6435	0,1785	**	0,3746	0,2429	0,5133	0,0890	0,9083	0,1751	0,3359	<b>0,0184</b>	0,1119
Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert	0,9864	0,5695	**	0,3964	0,0829	0,3421	0,4486	0,3191	0,6074	0,2625	0,277	0,2188
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)	0,4739	0,4284	**	0,8363	0,4346	0,4046	0,4941	0,9178	0,7819	<b>0,0142</b>	0,2509	0,2785
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)	0,9628	0,4579	**	0,8676	0,6259	0,5693	0,8611	0,9353	0,8763	<b>0,0075</b>	<b>0,0119</b>	0,0517

Gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)	0,1285	0,5969	**	0,9437	0,7470	0,8547	0,8396	0,9822	0,7791	0,2087	0,1272	0,1301
PGIC zu Woche 24	0,3208	0,0537	**	0,4088	0,0982	0,2593	0,4613	0,1487	0,7978	<b>0,0002</b>	0,0511	0,0764
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1	0,9757	0,4966	**	0,8892	0,9926	0,9912	0,8073	0,3966	0,4248	0,6504	0,4280	0,4687
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2	<b>0,0257</b>	0,3123	**	0,9693	0,5083	0,2725	0,7979	0,8925	0,1299	0,1066	<b>0,0043</b>	0,1380
Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert	0,1874	0,6234	**	0,9103	0,9304	0,7367	0,6014	0,6114	0,3848	0,1767	0,2309	0,3407
Patienten mit ≥75 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	0,1798	0,2030	**	0,7770	0,7863	0,3488	0,5991	0,9864	0,8776	0,1047	0,1534	<b>0,0112</b>
Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS	0,6531	0,8306	**	0,7956	0,9970	0,9885	0,5478	0,9796	0,5509	0,8729	0,9914	0,0530
Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS	0,1459	0,6651	**	0,9861	0,8967	0,2877	0,4953	0,5965	0,5580	<b>0,0008</b>	<b>0,0418</b>	<b>0,0139</b>

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

Gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
gegenüber dem Ausgangswert												
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0	0,1560	0,2241	**	0,9276	0,5473	0,4338	0,4339	0,6524	0,8682	0,0793	<b>0,0271</b>	0,3177
Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert	0,5718	0,0944	**	0,6462	0,7853	0,5550	0,6261	0,5488	0,8461	0,1903	0,0600	<b>0,0280</b>
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0	0,2682	0,2609	**	0,8911	0,9347	0,4134	0,5879	0,3790	0,5614	0,1108	0,0677	0,1524
Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert	0,3339	0,2442	**	0,7260	0,9954	0,9602	0,9322	0,5093	0,9232	0,2168	0,1789	0,1402
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A	0,8757	0,5184	**	0,6144	0,6242	0,2337	0,1679	0,5228	0,5828	0,9214	0,7275	0,9038
Patienten mit einer Verbesserung von	0,2067	0,3174	**	0,5114	0,0924	0,6447	0,3543	0,5512	0,8640	0,9924	0,5380	<b>0,0403</b>



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

Gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCL-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
≥ 3,15 Punkten in der HADS-D												
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6,3 Punkten im HADS Gesamtscore	0,4252	0,8199	**	0,4058	0,0868	0,1844	0,1835	0,2624	0,6227	0,7729	0,7033	0,1074
Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert	0,2864	0,9243	**	0,8870	0,3223	0,9953	0,8878	0,1737	0,9976	0,2670	0,6169	0,2909
Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert	0,6037	0,3334	**	0,2897	<b>0,0458</b>	0,8336	0,4776	0,0981	0,9040	0,4539	0,5901	0,1570
Veränderung des HADS Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert	0,3629	0,6815	**	0,8951	0,1191	0,9639	0,6826	0,1015	0,9597	0,2851	0,5811	0,1905
Lebensqualität												
Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von ≥ 4,5 Punkten	0,3966	0,1775	**	0,7685	0,6184	0,5773	0,7017	<b>&lt;0,0001</b>	0,4421	0,2309	0,5616	<b>0,0038</b>
Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0	0,4191	<b>0,0343</b>	**	0,5449	0,3954	0,052	0,1747	0,9778	0,6231	0,2266	0,0503	0,1378

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

Gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCl-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert	0,7286	0,6848	**	0,8949	0,685	0,7586	0,7046	0,651	0,6576	0,2982	0,1967	<b>0,0408</b>
Sicherheit												
UE	0,4706	0,8032	**	0,9472	0,1556	0,8250	0,3348	0,4964	0,3799	0,2206	0,6709	0,5756
Schwerwiegende UE (SUE)	0,4303	0,9740	**	0,8160	**	**	0,9250	0,9780	<b>0,0121</b>	0,3428	0,8629	0,6686
Schwere UE	0,8884	0,9770	**	**	**	**	**	0,9780	**	0,9780	**	0,6319
Nicht-schwere UE	0,9682	0,7449	**	0,9111	0,3865	0,7069	0,4703	0,5842	0,4359	0,1883	0,3144	0,3512
Therapieabbrüche aufgrund von UE	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
UE exklusive Prurigo nodularis	0,1893	0,9523	**	0,8776	0,1442	0,5882	0,3409	0,5912	0,2749	0,2560	0,3445	0,4545
Schwerwiegende UE (SUE) exklusive Prurigo nodularis	0,4815	0,9750	**	0,7680	0,9039	**	0,8510	0,9780	<b>0,0152</b>	0,2087	**	0,7179
Schwere UE exklusive Prurigo nodularis	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis	0,6263	0,6256	**	0,9199	0,4324	0,5246	0,3645	0,6253	0,3180	0,1877	0,1904	0,3039

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

Gepoolte Population												
Endpunkt	Demographie					Region		Krankheitsschwere und Komorbiditäten			Behandlung	
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	Region	Territorium	Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis	Atopische Vorgeschichte	Baseline IGA-PN-S	Stabile TCS/TCL-Behandlung	Antidepressiva Behandlung bei Baseline
Jegliches AESI	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
<p>Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung einer möglichen Interaktion der p-Wert des Interaktionsterms Behandlung*Subgruppe des Risk Ratios</p> <p>*Es traten keine Todesfälle in den Studien PRIME und PRIME2 auf</p> <p>** Es werden nur Subgruppen mit mindestens 10 Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sowie bei binären Endpunkten mit mindestes 10 Ereignissen in einer der Subgruppenausprägungen dargestellt.</p> <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Angst; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Depressionen; IGA-PN-A: <i>Investigator Global Assessment für Prurigo nodularis Activity</i>; IGA-PN-S: <i>Investigator Global Assessment für Prurigo nodularis Stage</i>; KI: Konfidenzintervall; NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>												

Für folgende Subgruppenmerkmale und Endpunkte zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$ :

**Alter:**

- PGIC zu Woche 24 (PRIME)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A (PRIME2)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D (PRIME2)

**Geschlecht:**

- Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 (PRIME und gepoolte Population)

**Gewicht:**

- Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS (PRIME)

**BMI**

- Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS (PRIME und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (PRIME)
- PGIC zu Woche 24 (PRIME)
- Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert (gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten (PRIME2)

**Region:**

- Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS (PRIME2 und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 (PRIME)

**Territorium**

- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) (PRIME2)
- nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis (PRIME2)

**IGA-PN-S zu Baseline**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) (gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) (PRIME und gepoolte Population)
- PGIC zu Woche 24 (PRIME, PRIME2 und gepoolte Population)
- Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS (PRIME, PRIME2 und gepoolte Population)

**Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten (gepoolte Population)

**Atopische Vorgeschichte**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* (PRIME und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME2)
- SUE (gepoolte Population)
- SUE exklusive Prurigo nodularis (gepoolte Population)
- nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis (PRIME2)

**Stabile TCS/TCI-Behandlung**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von  $\geq 4$  Punkten (gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS (PRIME2 und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 (gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 (PRIME)

- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) (PRIME2 und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME und gepoolte Population)
- Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS (gepoolte Population)

#### **Antidepressiva-Behandlung zu Baseline**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS (PRIME2 und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (PRIME2)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* (PRIME2 und gepoolte Population)
- Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert (PRIME2 und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) (PRIME2)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME2)
- Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS (PRIME2 und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS (PRIME2)
- Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS (PRIME2 und gepoolte Population)
- Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert (gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 (PRIME2)
- Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert (PRIME2)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D (PRIME2 und gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten (gepoolte Population)

- Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 (PRIME2)
- Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert (gepoolte Population)

*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.*



**4.3.1.3.2.1 Subgruppe Alter**

**4.3.1.3.2.1.1 PGIC zu Woche 24 – Subgruppe Alter**

Tabelle 4-86: PGIC zu Woche 24 – Subgruppe Alter

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT			Baseline		EOT			MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>		
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0377)</b>												
Alter < 65	56	/	56	0,61 (0,89)	0,48 (0,25)	61	/	52	1,94 (1,91)	1,93 (0,26)	-1,45 [-2; -0,9] <0,0001	-0,99 [-1,36; -0,62]
Alter ≥ 65	19	/	18	0,39 (0,78)	0,26 (0,7)	15	/	13	2,85 (2,08)	2,74 (0,74)	-2,48 [-3,76; -1,2] 0,0001	-1,51 [-2,29; -0,73]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCl-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

#### 4.3.1.3.2.1.2 Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Alter

Tabelle 4-87: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Alter

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0492)</b>					
Alter < 65	56	38 (67,9)	61	25 (41)	2,33 [1,06; 5,13]; 0,0268 1,51 [1,03; 2,23]; 0,0358 22,06 [2,58; 41,54]; 0,0264
Alter ≥ 65	19	13 (68,4)	15	1 (6,7)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE 79,06 [52,74; 100]; <0,0001
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0257)</b>					
Alter < 65	115	78 (67,8)	134	47 (35,1)	3,58 [2,04; 6,28]; <0,0001 1,96 [1,46; 2,61]; <0,0001 32,86 [20,03; 45,68]; <0,0001
Alter ≥ 65	38	25 (65,8)	24	1 (4,2)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE 64,75 [43,02; 86,48]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

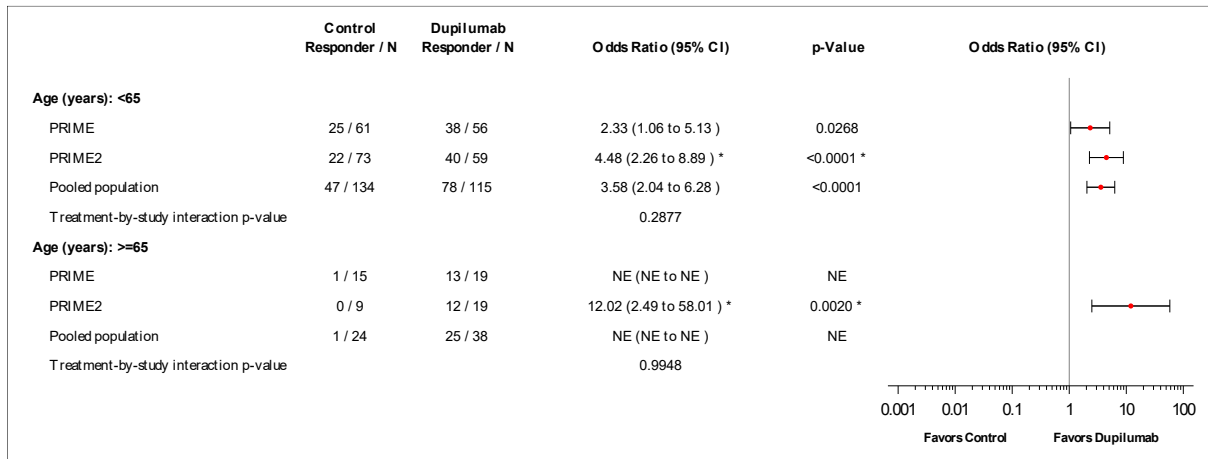


Abbildung 4-144: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*/\**Peto Odds Ratio*) – Subgruppe Alter

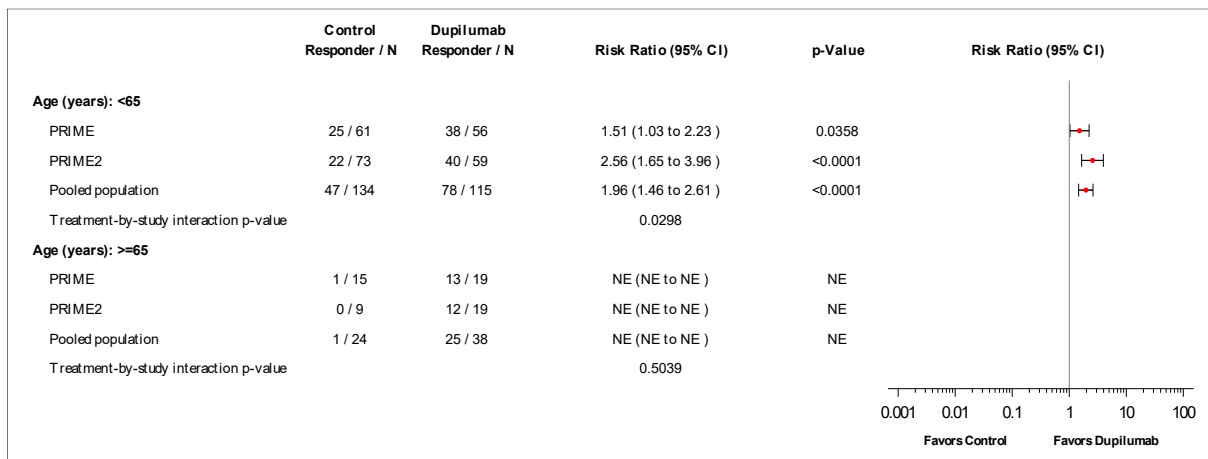


Abbildung 4-145: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Alter

#### 4.3.1.3.2.1.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-A zu Woche 24 – Subgruppe Alter

Tabelle 4-88: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A zu Woche 24 – Subgruppe Alter

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0391)</b>					
Alter < 65	59	29 (49,2)	73	13 (17,8)	4,44 [1,95; 10,10]; 0,0002 2,74 [1,56; 4,82]; 0,0005 32,88 [16,63; 49,13]; <0,0001
Alter $\geq$ 65	19	7 (36,8)	9	4 (44,4)	0,27 [0,02; 4,18]; 0,4467 0,63 [0,22; 1,86]; 0,4070 -15,38 [-50,29; 19,52]; 0,3876
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.1.4 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D zu Woche 24 – Subgruppe Alter

Tabelle 4-89: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D zu Woche 24 – Subgruppe Alter

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0461)</b>					
Alter < 65	59	20 (33,9)	73	9 (12,3)	3,77 [1,47; 9,72]; 0,0037 2,93 [1,35; 6,36]; 0,0067 22,64 [7,71; 37,57]; 0,0030
Alter $\geq 65$	19	4 (21,1)	9	3 (33,3)	0,33 [0,02; 5,33]; 0,4795 0,62 [0,16; 2,37]; 0,4837 -11,19 [-43,92; 21,54]; 0,5029
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.1.5 Fazit Subgruppe Alter

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den PGIC zu Woche 24 (PRIME), den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME und gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A (PRIME2) und den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D (PRIME2).

Für den PGIC zu Woche 24 sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Kategorien statistisch signifikant und klinisch relevant.

Für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 tritt in der Subgruppe der Patienten mit einem Alter  $\geq 65$  nur bei einem Patienten ein Ereignis ein, sodass für diese Subgruppenanalyse keine zuverlässigen Aussagen getroffen werden können. Es ist jedoch ersichtlich, dass in beiden Subgruppenausprägungen deutlich mehr Patienten im Dupilumab-Arm einen PGIS von 1 oder 2 erreichen. Die Ergebnisse sind bezogen auf die Effektrichtung konsistent mit der Gesamtpopulation.

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-A und HADS-D zeigt sich jeweils ein entgegengesetzter Effekt der Subgruppen. Im Gegensatz zu Patienten im Alter von  $< 65$  und der Gesamtpopulation, zeigt sich für die Patienten im Alter von  $\geq 65$  ein numerischer Vorteil für die Kontrolle, welcher jedoch bezogen aufs RR keine statistische Signifikanz erreicht.

Da sich der Unterschied zwischen den Ausprägungen der Subgruppe nicht konsistent, sondern nur über wenige Endpunkte hinweg zeigt, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppe Geschlecht

##### 4.3.1.3.2.2.1 Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Geschlecht

Tabelle 4-90: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Geschlecht

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0252)</b>					
Männlich	23	12 (52,2)	28	4 (14,3)	5,11 [1,03; 25,27];0,0386 2,86 [0,96; 8,54];0,0600 32,57 [5,37; 59,78];0,0189
Weiblich	52	8 (15,4)	48	9 (18,8)	0,99 [0,33; 2,91];0,9798 0,99 [0,42; 2,34]; 0,9794 -0,21 [-16,38; 15,96];0,9795
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0343)</b>					
Männlich	49	21 (42,9)	59	6 (10,2)	6,61 [1,86; 23,46];0,0016 3,89 [1,44; 10,52];0,0075 29,51 [12,13; 46,9];0,0009
Weiblich	104	16 (15,4)	99	11 (11,1)	1,74 [0,72; 4,21];0,2152 1,61 [0,75; 3,46];0,2199 6,49 [-3,46; 16,45];0,2012
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

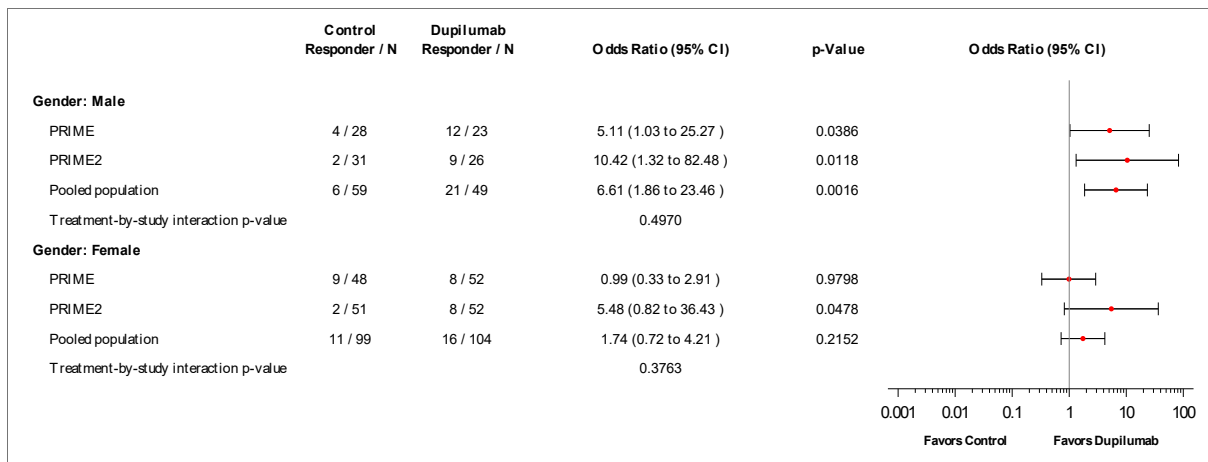


Abbildung 4-146: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Geschlecht

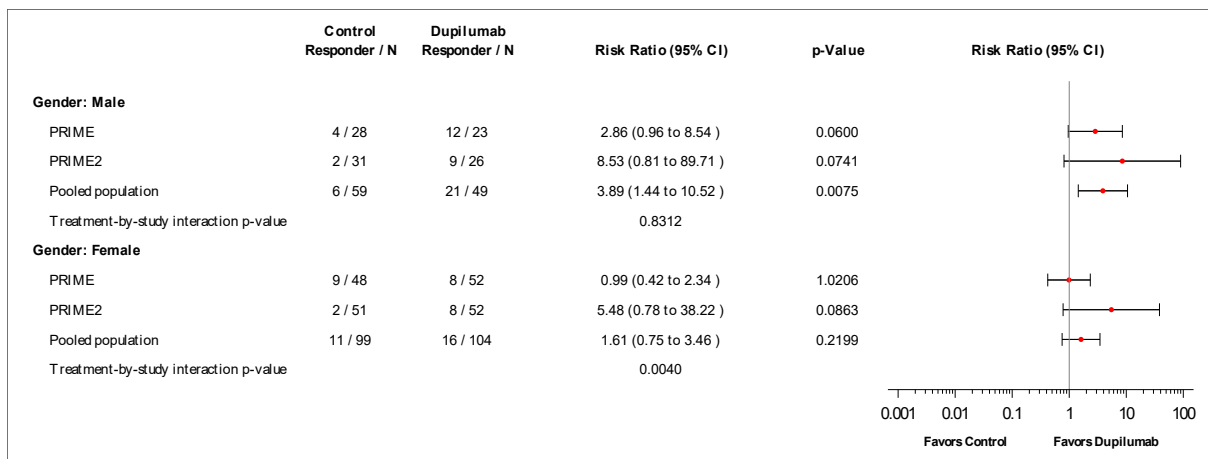


Abbildung 4-147: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Geschlecht

#### 4.3.1.3.2.2 Fazit Subgruppe Geschlecht

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 (PRIME und gepoolte Population).

Für die gepoolte Population sind die Effekte gleichgerichtet, für Frauen wird jedoch im Gegensatz zu den Männern und der Gesamtpopulation keine statistische Signifikanz erreicht. Da sich die Ergebnisse nicht in anderen Endpunkten widerspiegeln, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Geschlecht ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppe Gewicht

##### 4.3.1.3.2.3.1 Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Gewicht

Tabelle 4-91: Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Gewicht

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,004)</b>					
< 60 kg	15	13 (86,7)	21	4 (19)	10,68 [1,19; 95,51]; 0,0093 2,94 [1,22; 7,04]; 0,0157 52,62 [16,25; 88,99]; 0,0046
$\geq 60$ - < 90 kg	46	26 (56,5)	45	4 (8,9)	10,18 [2,76; 37,47]; <0,0001 6,35 [2,03; 19,91]; 0,0015 46,06 [26,6; 65,52]; <0,0001
$\geq 90$ kg	14	7 (50)	9	5 (55,6)	1,50 [0,08; 29,94]; 0,8084 1,20 [0,27; 5,25]; 0,8086 7,14 [-46,43; 60,71]; 0,7938
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

#### 4.3.1.3.2.3.2 Fazit Subgruppe Gewicht

Für das Subgruppenmerkmal Gewicht zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS in der Studie PRIME.



Die Effekte sind gleichgerichtet, für Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 90$  kg wird jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. Da sich die Ergebnisse nicht in anderen Endpunkten widerspiegeln, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Gewicht ausgegangen.

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

**4.3.1.3.2.4 Subgruppe BMI****4.3.1.3.2.4.1 Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS – Subgruppe BMI**Tabelle 4-92: Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS – Subgruppe BMI

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie			Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie			Behandlungseffekt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0035)</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): < 25	24	15 (62,5)	14,5 [6; NE]	37	14 (37,8)	NE [NE; NE]	2,29 [1,01; 5,19]	0,0473
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 25$ – < 30	25	21 (84)	8 [6; 16]	22	3 (13,6)	NE [NE; NE]	10,55 [3,01; 37,06]	0,0002
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 30$	26	14 (53,8)	17 [6; NE]	16	9 (56,3)	14 [5; NE]	1,13 [0,44; 2,92]	0,8049
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0125)</b>								
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): < 25	54	32 (59,3)	17 [9; NE]	70	26 (37,1)	NE [NE; NE]	1,93 [1,10; 3,36]	0,0211
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 25$ – < 30	53	44 (83)	9 [6; 15]	51	13 (25,5)	NE [NE; NE]	4,35 [2,3; 8,2]	<0,0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 30$	46	25 (54,3)	21 [13; NE]	34	15 (44,1)	NE [NE; NE]	1,29 [0,65; 2,55]	0,4710
<p>a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht evaluierbar;</p> <p>S: Standardabweichung</p>								

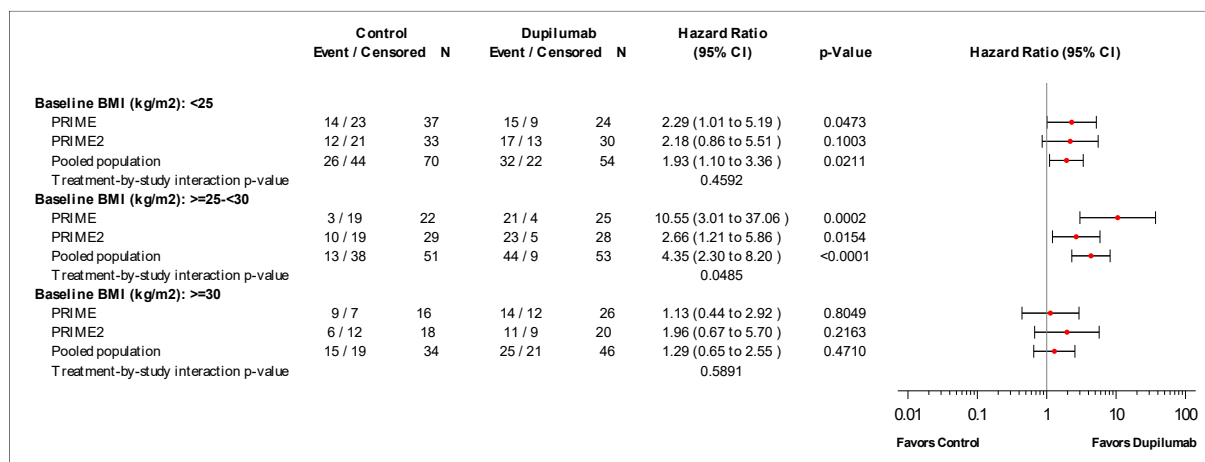


Abbildung 4-148: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Hazard Ratio*) – Subgruppe BMI

#### 4.3.1.3.2.4.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 - Subgruppe BMI

Tabelle 4-93: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe BMI

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME (Interaktionsterm p = &lt;0,0001)</b>					
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): < 25	24	19 (79,2)	37	21 (56,8)	2,39 [0,69; 8,27];0,1814 1,34 [0,87; 2,07];0,1815 20,00 [-7,68; 47,68];0,1567
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 25 - < 30$	25	21 (84)	22	9 (40,9)	19,71 [1,71; 227,51];0,0034 2,20 [1,26; 3,82];0,0054 46,75 [24,30; 69,20];<0,0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 30$	26	23 (88,5)	16	8 (50)	19,50 [1,69; 225,61];0,0075 1,97 [1,12; 3,49];0,0194 45,68 [15,86; 75,50];0,0027
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

**4.3.1.3.2.4.3 PGIC zu Woche 24 – Subgruppe BMI**

Tabelle 4-94: PGIC zu Woche 24 – Subgruppe BMI

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT			Baseline		EOT			MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>		
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0488)</b>												
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): < 25	24	/	24	0,54 (0,98)	0,79 (0,56)	37	/	32	1,84 (1,83)	2,22 (0,48)	-1,43 [-2,35; -0,50] 0,0025	-0,87 [-1,43; -0,31]
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): ≥ 25 – < 30	25	/	25	0,60 (0,91)	0,21 (0,46)	22	/	20	3,00 (2,10)	2,77 (0,52)	-2,55 [-3,45; -1,66] <0,0001	-1,70 [-2,29; -1,10]
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): ≥ 30	26	/	25	0,52 (0,71)	0,53 (0,29)	16	/	12	1,33 (1,72)	1,49 (0,36)	-0,96 [-1,73; -0,19] 0,0140	-0,86 [-1,55; -0,18]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

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

**4.3.1.3.2.4.4 Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe BMI**

Tabelle 4-95: Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe BMI

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0458)</b>												
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): < 25	54	6,19 (3,58)	53	4,11 (3,46)	-2,61 (0,78)	70	6,33 (4,05)	57	5,26 (4,02)	-1,29 (0,62)	-1,32 [-2,56; -0,09] 0,0357	-0,42 [-0,82; -0,03]
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): ≥ 25 – < 30	53	6,23 (4,08)	52	3,75 (3,47)	-2,15 (0,58)	50	6,2 (3,85)	42	6,05 (4,62)	0,51 (0,66)	-2,66 [-3,85; -1,47] <0,0001	-0,94 [-1,36; -0,52]
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): ≥ 30	46	7,11 (4,06)	44	5,41 (4,24)	-1,72 (0,80)	33	6,06 (4,25)	24	3,75 (3,47)	-1,80 (0,9)	0,09 [-1,61; 1,79] 0,9204	0,03 [-0,48; 0,53]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

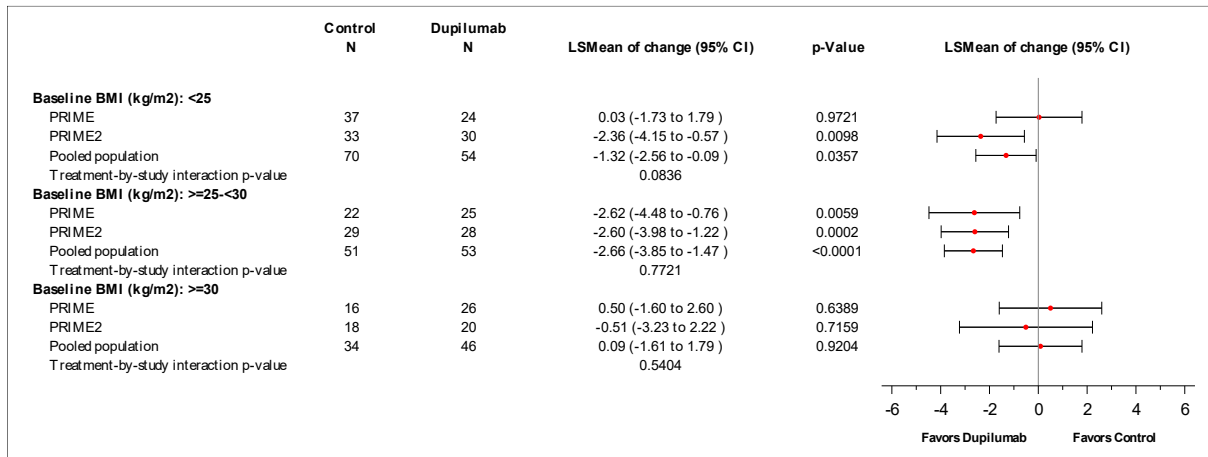


Abbildung 4-149: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe BMI

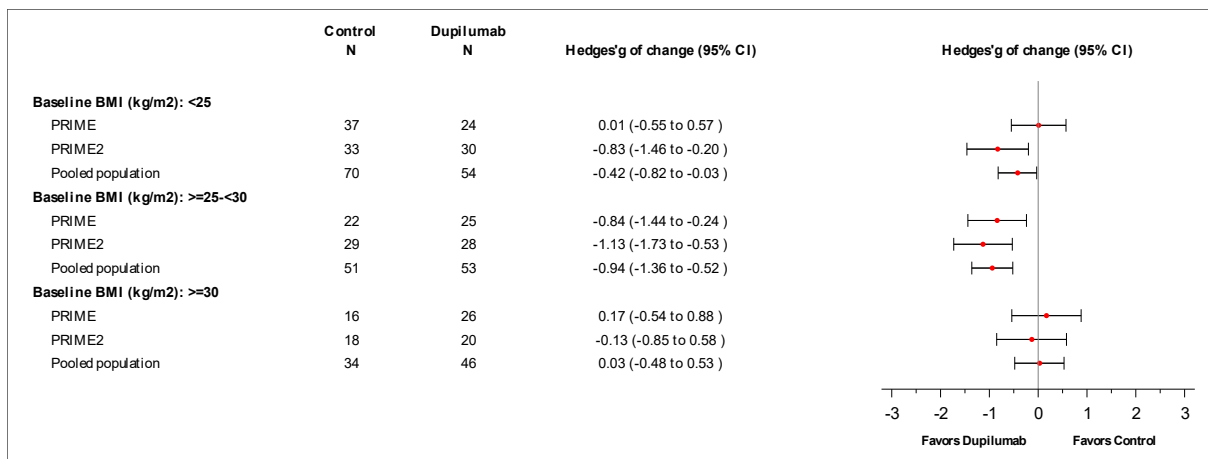


Abbildung 4-150: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe BMI

#### 4.3.1.3.2.4.5 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten zu Woche 24 – Subgruppe BMI

Tabelle 4-96: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten zu Woche 24 – Subgruppe BMI

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = &lt;0,0001)</b>					
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): < 25	30	24 (80)	33	15 (45,5)	9,63 [2,32; 40,02]; 0,0008 2,76 [1,34; 5,66]; 0,0058 49,56 [25,56; 73,55]; <0,0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 25 - < 30$	28	23 (82,1)	29	11 (37,9)	10,03 [1,78; 56,4]; 0,0091 2,02 [1,22; 3,35]; 0,0063 42,74 [16,97; 68,52]; 0,0012
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): $\geq 30$	20	16 (80)	18	7 (38,9)	4,29 [0,82; 22,30]; 0,0795 1,69 [0,95; 2,99]; 0,0745 33,84 [-2,38; 70,06]; 0,0671
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
A: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.4.6 Fazit Subgruppe BMI

Für das Subgruppenmerkmal BMI zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS (PRIME und gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (PRIME), den PGIC zu Woche 24 (PRIME), die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert (gepoolte Population) und dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten (PRIME2).

Für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS sind die Effekte gleichgerichtet, für Patienten mit einem BMI von  $\geq 30$  zu Baseline wird jedoch keine statistische Signifikanz des Effektes erreicht.

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* in der Studie PRIME sind die Effekte ebenfalls gleichgerichtet, für Patienten mit einem BMI von  $< 25$  zu Baseline wird jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Für den PGIC zu Woche 24 sind die Effekte gleichgerichtet und für alle Subgruppenkategorien statistisch signifikant. Lediglich bei den Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  ist der Effekt knapp nicht klinisch relevant.

Für die Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert zeigt sich im Vergleich zu den anderen Subgruppen ein entgegengesetzter Effekt für Patienten mit einem BMI  $\geq 30$ , welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten sind die Effekte gleichgerichtet, für Patienten mit einem BMI von  $\geq 30$  zu Baseline wird jedoch keine statistische Signifikanz des Effektes erreicht.

Da sich der Unterschied zwischen den Ausprägungen der Subgruppe nicht konsistent, sondern nur über wenige Endpunkte hinweg zeigt, und auch die Richtung des Unterschiedes bei den Endpunkten, die betroffen sind, nicht konsistent ist, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.



**4.3.1.3.2.5 Subgruppe Region****4.3.1.3.2.5.1 Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS – Subgruppe Region**Tabelle 4-97: Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS – Subgruppe Region

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie			Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie			Behandlungseffekt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0392)</b>								
Region: Asien	20	13 (65)	13,5 [6; NE]	23	3 (13)	NE [NE; NE]	6,06 [1,72; 21,3]	0,0050
Region: Lateinamerika	6	4 (66,7)	15,5 [5; NE]	8	4 (50)	18 [3; NE]	1,8 [0,3; 10,89]	0,5205
Region: Osteuropa	6	3 (50)	NE [NE; NE]	5	4 (80)	7 [3; NE]	0,5 [0,11; 2,29]	0,3691
Region: Westliche Länder	46	31 (67,4)	16 [9; 23]	46	17 (37)	NE [NE; NE]	2 [1,1; 3,64]	0,0237
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0376)</b>								
Region: Asien	47	32 (68,1)	13 [9; 22]	46	8 (17,4)	NE [NE; NE]	5,25 [2,41; 11,43]	<0,0001
Region: Lateinamerika	25	14 (56)	18 [8; NE]	30	14 (46,7)	NE [NE; NE]	1,21 [0,57; 2,55]	0,6250
Region: Osteuropa	17	13 (76,5)	8 [3; 22]	16	9 (56,3)	14 [7; NE]	1,73 [0,71; 4,24]	0,2270
Region: Westliche Länder	64	42 (65,6)	15 [7; 21]	66	23 (34,8)	NE [NE; NE]	2,13 [1,28; 3,56]	0,0037

---

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

---

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie			Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie			Behandlungseffekt	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
a: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Schätzer b: Berechnet mittels Cox-Regression mit Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. KI: Konfidenzintervall; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; N: Anzahl der Patienten; NE: nicht evaluierbar;								

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

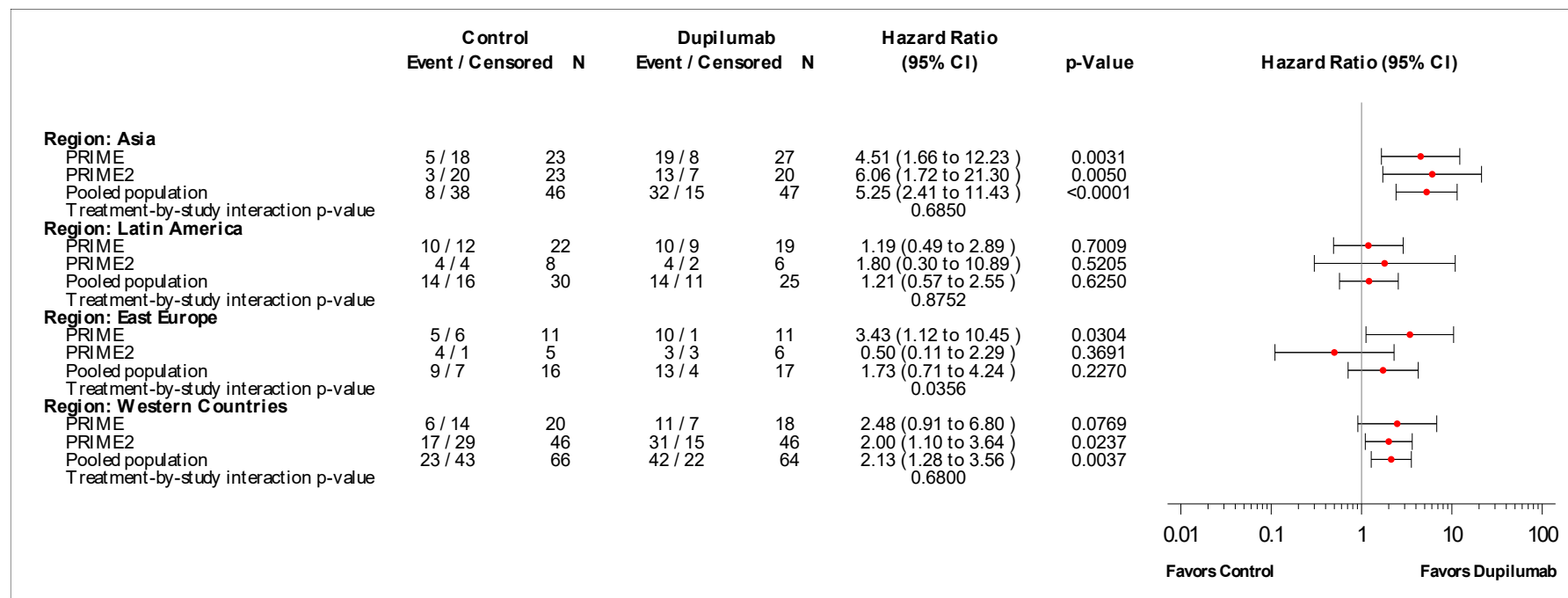


Abbildung 4-151: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Hazard Ratio*) – Subgruppe Region

#### 4.3.1.3.2.5.2 Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Region

Tabelle 4-98: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Region

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME (Interaktionsterm p &lt;0,0001)</b>					
Region: Asien	27	18 (66,7)	23	3 (13)	19,13 [3,46; 105,65]; 0,0002 4,83 [1,67; 13,94]; 0,0036 54,83 [32,45; 77,21]; <0,0001
Region: Lateinamerika	19	10 (52,6)	22	5 (22,7)	3,16 [0,73; 13,63]; 0,1264 2,05 [0,82; 5,11]; 0,1249 24,35 [-5,29; 54]; 0,1074
Region: Osteuropa	11	9 (81,8)	11	5 (45,5)	6,86 [0,59; 79,48]; 0,0694 1,75 [0,95; 3,24]; 0,0738 40 [1,3; 78,7]; 0,0428
Region: Westliche Länder	18	11 (61,1)	20	3 (15)	8,54 [1,6; 45,57]; 0,0072 4,43 [1,24; 15,87]; 0,0223 47,02 [18,63; 75,41]; 0,0012
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

#### 4.3.1.3.2.5.3 Fazit Subgruppe Region

Für das Subgruppenmerkmal Region zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS (PRIME2 und gepoolte Population) und den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 (PRIME).

Für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS ist der Effekt für die Ausprägungen Lateinamerika und Osteuropa nicht statistisch signifikant.

Für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 ist der Effekt für die Ausprägungen Lateinamerika und Osteuropa nicht statistisch signifikant, die Effekte sind jedoch gleichgerichtet.

Da sich die Ergebnisse nicht in anderen Endpunkten widerspiegeln, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Region ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.6 Subgruppe Territorium

##### 4.3.1.3.2.6.1 Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24 – Subgruppe Territorium

Tabelle 4-99: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24 – Subgruppe Territorium

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0315)</b>					
Nordamerika	12	4 (33,3)	14	6 (42,9)	0,70 [0,08; 5,76]; 0,7433 0,83 [0,33; 2,11]; 0,7031 -7,87 [-52,65; 36,92]; 0,7307
Europäische Union	40	23 (57,5)	37	6 (16,2)	10,17 [2,86; 36,18]; 0,0001 5,3 [1,90; 14,78]; 0,0014 45,42 [26,41; 64,43]; <0,0001
Rest der Welt	26	13 (50)	31	4 (12,9)	8,3 [2,09; 32,92]; 0,0014 4,83 [1,56; 14,98]; 0,0064 41,58 [18,56; 64,61]; 0,0004
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

**4.3.1.3.2.6.2 Nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis – Subgruppe Territorium**

Tabelle 4-100: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse exklusive Prurigo nodularis – Subgruppe Territorium

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis</b>					
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0477)</b>					
Nordamerika	11	8 (72,7)	14	3 (21,4)	9,78 [1,40; 68,27]; 0,0235 3,39 [1,10; 10,46]; 0,0346 51,3 [15,43; 87,16]; 0,0070
Europäische Union	40	22 (55)	37	24 (64,9)	0,66 [0,26; 1,68]; 0,3816 0,85 [0,58; 1,23]; 0,3813 -9,86 [-32,00; 12,27]; 0,3775
Rest der Welt	26	15 (57,7)	31	15 (48,4)	1,45 [0,50; 4,25]; 0,487 1,19 [0,72; 1,97]; 0,4851 9,31 [-17,16; 35,77]; 0,4841
Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung (Dupilumab oder Kontrolle) als fester Faktor und bei der gepoolten Population die Studie (PRIME oder PRIME2) als Kovariate					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

**4.3.1.3.2.6.3 Fazit Subgruppe Territorium**

Für das Subgruppenmerkmal Territorium zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) (PRIME2) sowie für nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis (PRIME2).

Für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zeigt sich für die Subgruppenausprägung Nordamerika der Studie PRIME ein entgegengesetzter Effekt, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Für nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis ist der Effekt in der Studie PRIME2 lediglich für die Subgruppenausprägung Nordamerika signifikant.

Da sich die Ergebnisse nicht in anderen Endpunkten widerspiegeln, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Territorium ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.7 Subgruppe Baseline IGA-PN-S

##### 4.3.1.3.2.7.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Tabelle 4-101: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0435)</b>					
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	103	77 (74,8)	102	51 (50)	3,20 [1,65; 6,21]; 0,0003 1,56 [1,21; 2,02]; 0,0007 26,44 [12,42; 40,46]; 0,0002
IGA-PN-S: Schwer (4)	50	42 (84)	54	20 (37)	16,80 [4,52; 62,49]; <0,0001 2,84 [1,74; 4,63]; <0,0001 55,75 [38,49; 73,02]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

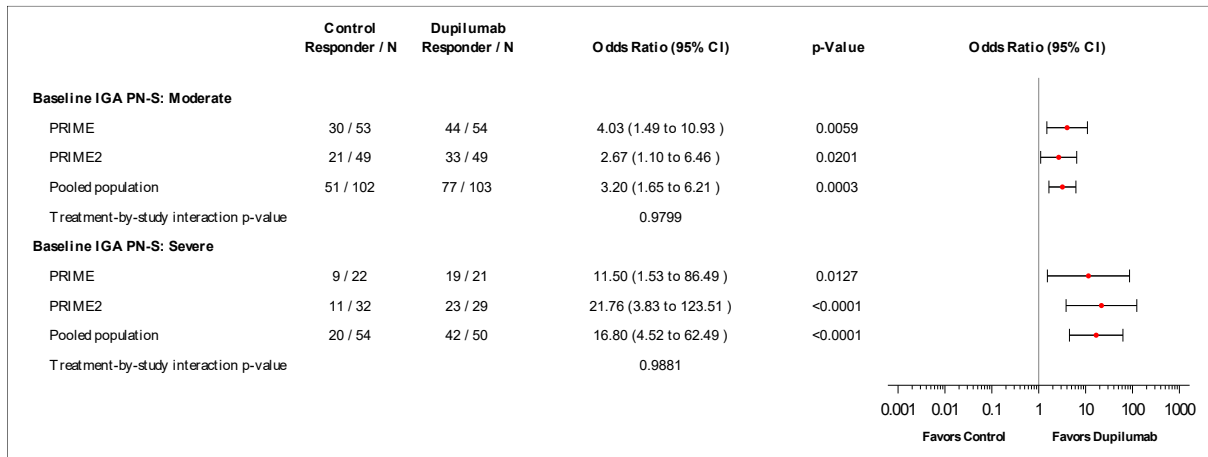


Abbildung 4-152: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe IGA-PN-S

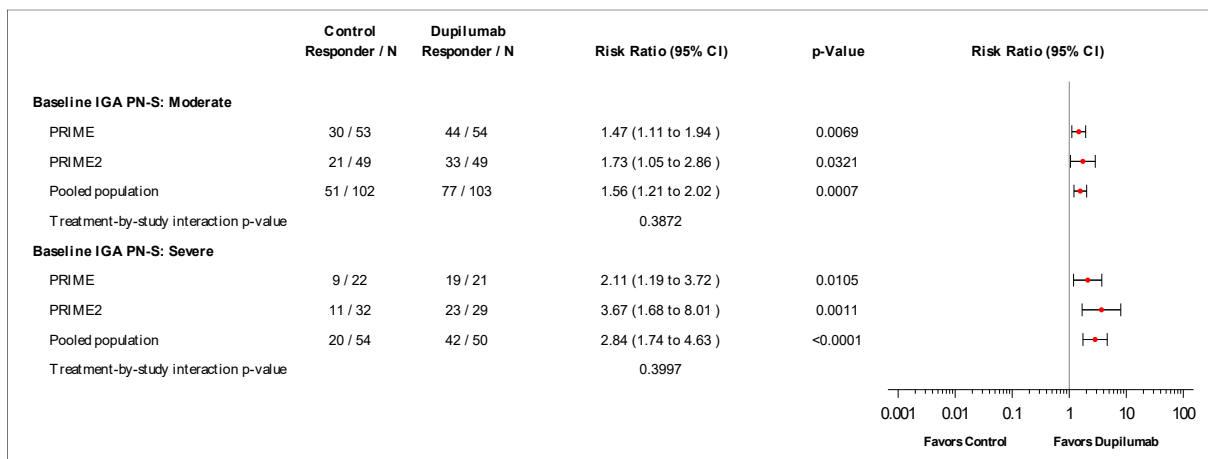


Abbildung 4-153: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe IGA-PN-S



#### 4.3.1.3.2.7.2 Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Tabelle 4-102: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0142)</b>					
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	103	55 (53,4)	102	28 (27,5)	3,90 [1,94; 7,86]; <0,0001 2,14 [1,44; 3,18]; 0,0002 29,27 [15,84; 42,69]; <0,0001
IGA-PN-S: Schwer (4)	50	32 (64)	54	6 (11,1)	13,70 [3,70; 50,71]; <0,0001 7,35 [2,51; 21,53]; 0,0003 54,81 [36,92; 72,71]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

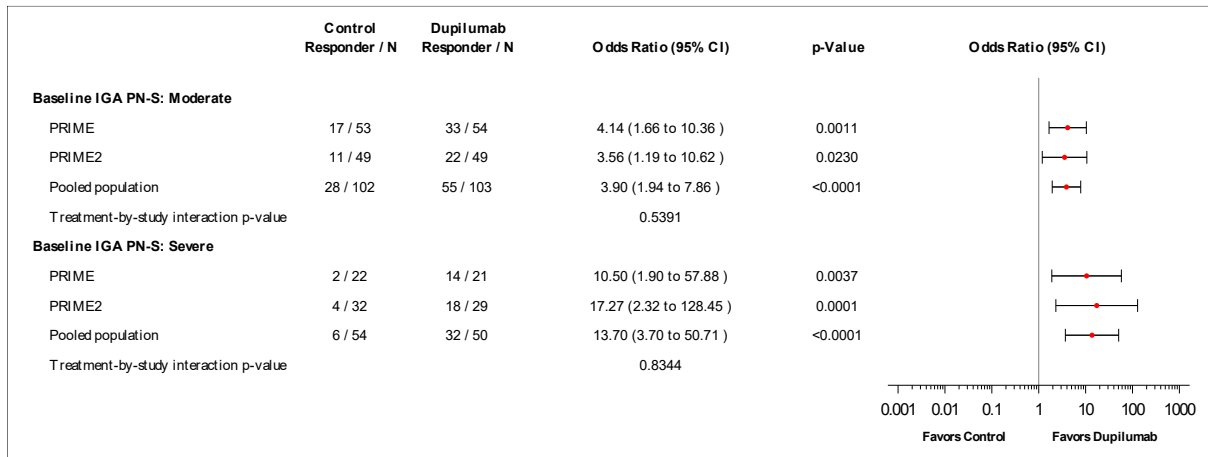


Abbildung 4-154: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe IGA-PN-S

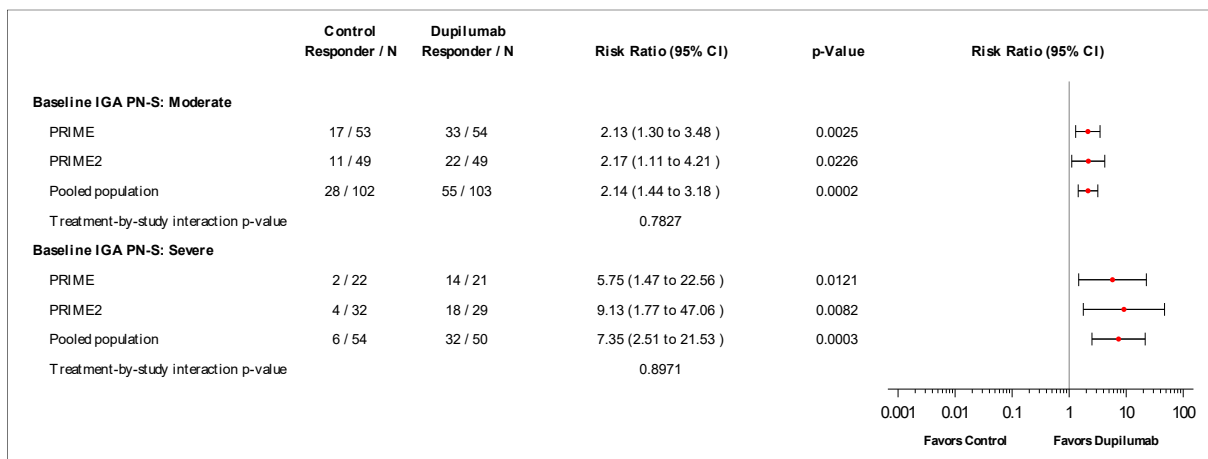


Abbildung 4-155: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe IGA-PN-S

#### 4.3.1.3.2.7.3 Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Tabelle 4-103: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0317)</b>					
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	54	46 (85,2)	53	25 (47,2)	14,08 [3,7; 53,55]; <0,0001 1,87 [1,37; 2,56]; <0,0001 41,53 [25,86; 57,2]; <0,0001
IGA-PN-S: Schwer (4)	21	18 (85,7)	22	3 (13,6)	22,50 [2,84; 178,03]; 0,0010 4,44 [1,63; 12,08]; 0,0035 66,15 [38,77; 93,54]; <0,0001
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0075)</b>					
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	103	82 (79,6)	102	46 (45,1)	6,19 [2,9; 13,2]; <0,0001 1,84 [1,43; 2,36]; <0,0001 37,54 [24,63; 50,45]; <0,0001
IGA-PN-S: Schwer (4)	50	43 (86)	54	12 (22,2)	26,69 [6,50; 109,50]; <0,0001 4,56 [2,34; 8,91]; <0,0001 66,66 [50,48; 82,84]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

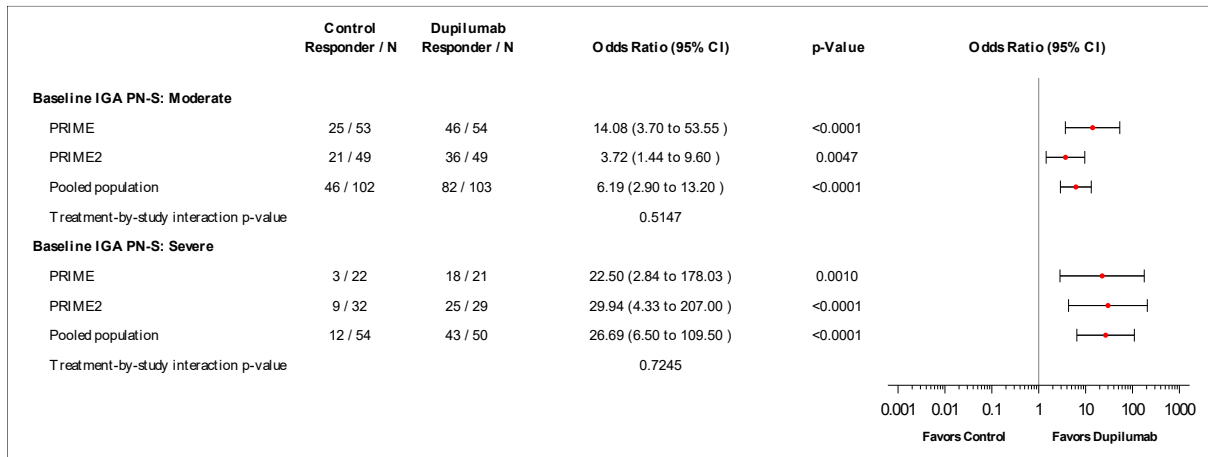


Abbildung 4-156: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe IGA-PN-S

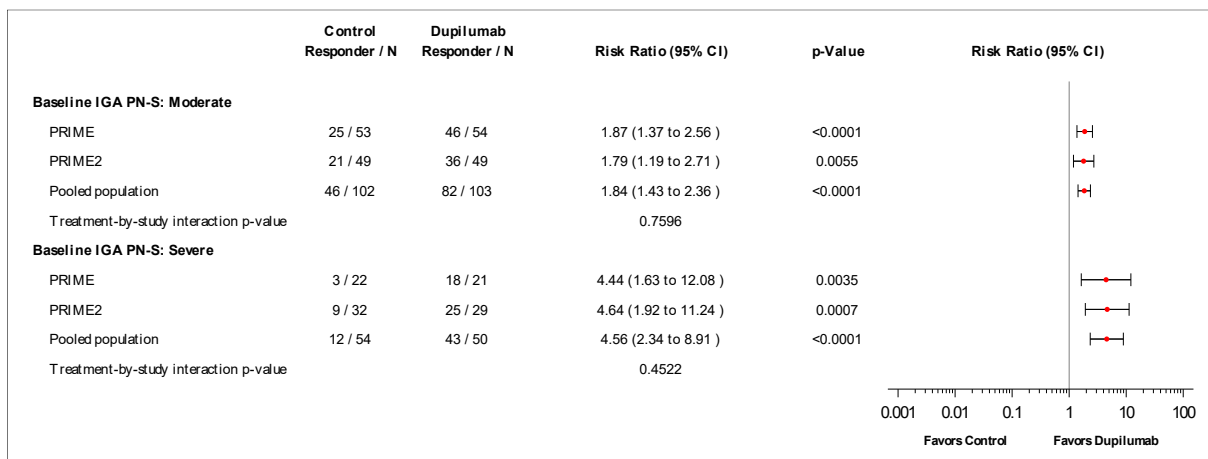


Abbildung 4-157: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe IGA-PN-S

**4.3.1.3.2.7.4 PGIC zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline**

Tabelle 4-104: PGIC zu Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT			Baseline		EOT			MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>		
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0014)</b>												
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	54	/	54	0,61 (0,92)	0,28 (0,28)	53	/	47	1,64 (1,74)	1,49 (0,28)	-1,21 [-1,77; -0,65] <0,0001	-0,87 [-1,27; -0,47]
IGA-PN-S: Schwer (4)	21	/	20	0,40 (0,68)	0,58 (0,44)	22	/	18	3,39 (2,00)	3,35 (0,47)	-2,77 [-3,76; -1,78] <0,0001	-1,79 [-2,44; -1,15]
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0213)</b>												
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	49	/	46	0,96 (1,26)	0,9 (0,37)	49	/	39	1,59 (1,48)	1,79 (0,39)	-0,89 [-1,51; -0,28] 0,0044	-0,61 [-1,03; -0,19]
IGA-PN-S: Schwer (4)	29	/	29	0,62 (0,98)	-0,82 (0,57)	32	/	22	2,23 (1,85)	1,39 (0,46)	-2,21 [-2,99; -1,44] <0,0001	-1,67 [-2,26; -1,08]
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0002)</b>												
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	103	/	100	0,77 (1,10)	0,64 (0,22)	102	/	86	1,62 (1,62)	1,52 (0,23)	-0,88 [-1,28; -0,48] <0,0001	-0,64 [-0,93; -0,35]
IGA-PN-S: Schwer (4)	50	/	49	0,53 (0,87)	0,22 (0,32)	54	/	40	2,75 (1,98)	2,42 (0,3)	-2,19 [-2,8; -1,59] <0,0001	-1,53 [-1,95; -1,11]

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

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT			Baseline		EOT			MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE) <sup>a</sup>		
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler;</p>												

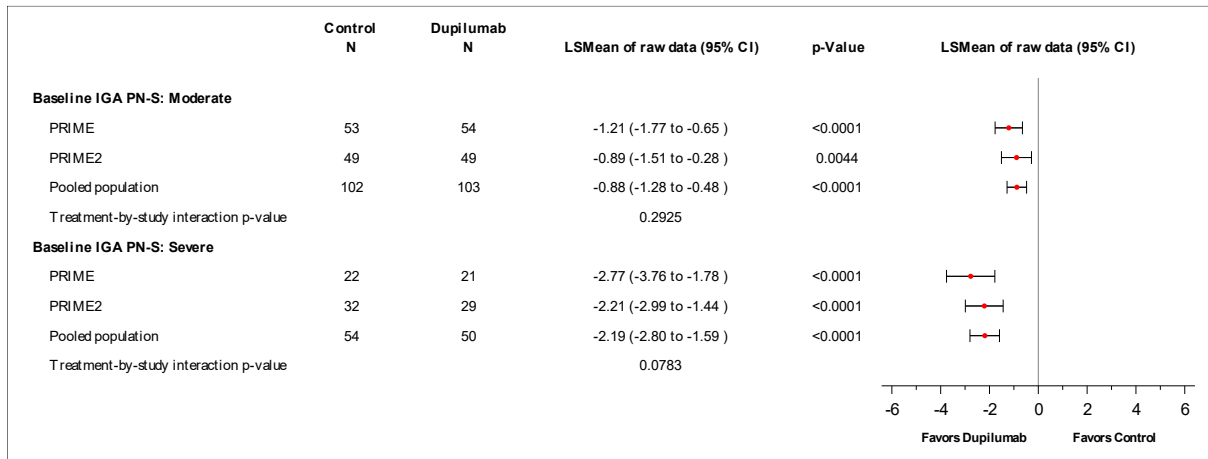


Abbildung 4-158: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe IGA-PN-S

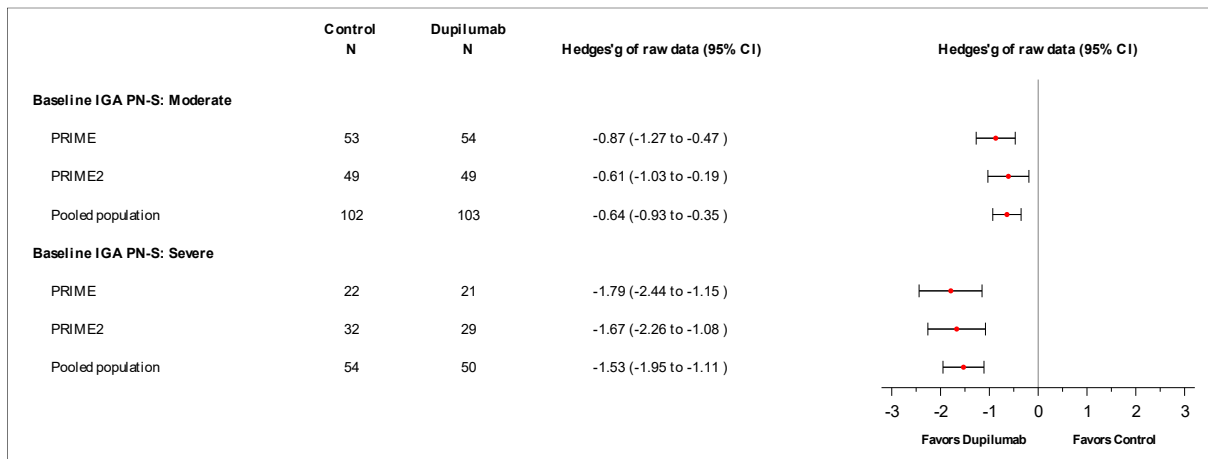


Abbildung 4-159: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den PGIC in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe IGA-PN-S

#### 4.3.1.3.2.7.5 Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Tabelle 4-105: Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0403)</b>												
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	54	17,72 (9,11)	54	6,69 (11,54)	-12,07 (2,26)	53	21,25 (13,89)	47	12,96 (11,29)	-7,38 (2,35)	-4,69 [-9,23; -0,14] 0,0433	-0,42 [-0,83; -0,01]
IGA-PN-S: Schwer (4)	21	51 (39,68)	20	14,35 (26,39)	-25,78 (6,57)	22	34,32 (19,31)	18	31,28 (27,86)	-4,87 (7,03)	-20,9 [-36,15; -5,65] 0,0072	-0,89 [-1,54; -0,24]
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0023)</b>												
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	49	18,33 (14,96)	46	4,72 (6,73)	-15,96 (2,53)	49	20,31 (11,85)	39	11,92 (14,41)	-9,58 (2,70)	-6,38 [-10,5; -2,27] 0,0024	-0,66 [-1,08; -0,23]
IGA-PN-S: Schwer (4)	29	37,93 (18,18)	29	6,72 (8,42)	-35,83 (6,35)	32	35,88 (23,46)	21	20,95 (22,45)	-12,3 (5,30)	-23,53 [-32,17; -14,90] <0,0001	-1,55 [-2,12; -0,98]
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0008)</b>												
IGA-PN-S: Mittelschwer (3)	103	18,01 (12,19)	100	5,78 (9,64)	-14,01 (1,67)	102	20,79 (12,9)	86	12,49 (12,74)	-8,9 (1,71)	-5,11 [-8,20; -2,02] 0,0012	-0,49 [-0,79; -0,19]
IGA-PN-S: Schwer (4)	50	43,42 (29,56)	49	9,84 (18,21)	-26,88 (4,3)	54	35,24 (21,69)	39	25,72 (25,29)	-7,94 (3,96)	-18,94 [-27,17; -10,71]	-0,98 [-1,40; -0,55]



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

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
											<0,0001	
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

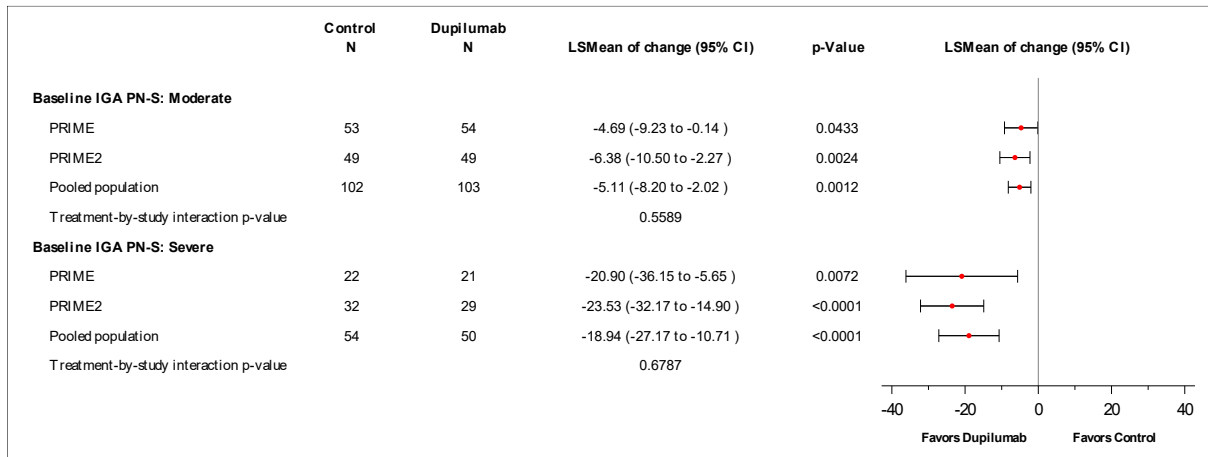


Abbildung 4-160: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe IGA-PN-S

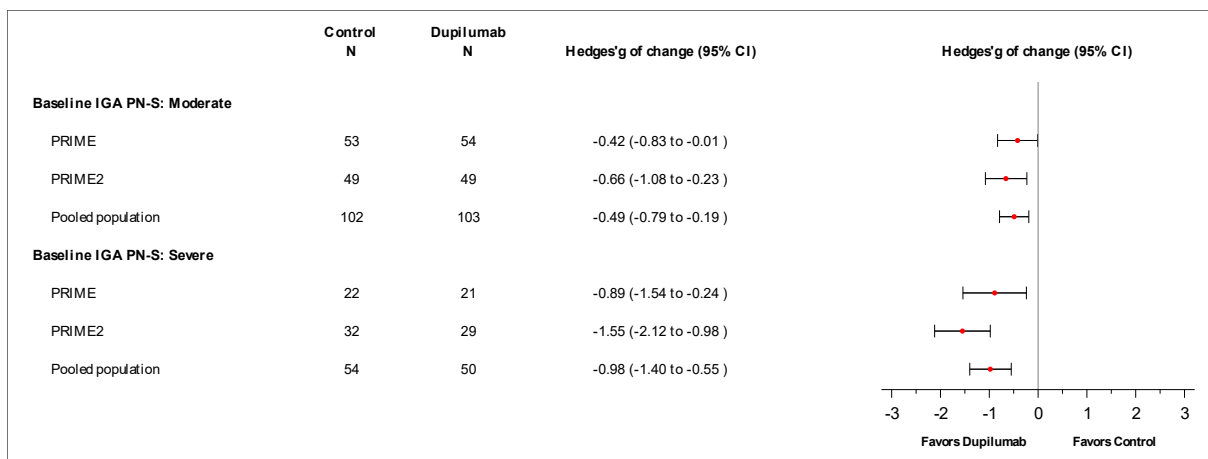


Abbildung 4-161: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe IGA-PN-S

#### 4.3.1.3.2.7.6 Fazit Subgruppe IGA-PN-S zu Baseline

Für das Subgruppenmerkmal IGA-PN-S zu Baseline zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0) (gepoolte Population), Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) (PRIME und gepoolte Population), den PGIC zu Woche 24 und der Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS.

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* sind die Effekte jedoch gleichgerichtet und zeigen für beide Subgruppenausprägungen, also sowohl die Patienten mit einem Schweregrad von „mittelschwer“ als auch einem Schweregrad von „schwer“ zu Baseline, einen statistisch signifikanten erheblichen Vorteil von Dupilumab.

Ähnliche Tendenzen sind auch für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0), den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) und den PGIC zu Woche 24 zu erkennen. Der Vorteil von Dupilumab ist für Patienten mit einem IGA-PN-S von 4 (schwer) zwar stärker, die Effekte sind jedoch gleichgerichtet und für beide Ausprägungen statistisch signifikant.

Auch für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS sind die Effekte gleichgerichtet und in der gepoolten Population für beide Ausprägungen statistisch signifikant. Für Patienten mit einem IGA-PN-S von 3 (mittelschwer) ist der Behandlungseffekt jedoch knapp nicht klinisch relevant.

Dementsprechend sind die Ergebnisse mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation konsistent und es wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal IGA-PN-S ausgegangen.

**4.3.1.3.2.8 Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis****4.3.1.3.2.8.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis**Tabelle 4-106: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm <math>p = &lt;0,0001</math>)</b>					
Aktuelle Diagnose AD: Nein	147	113 (76,9)	151	68 (45)	4,91 [2,79; 8,64]; $<0,0001$ 1,83 [1,48; 2,28]; $<0,0001$ 35,09 [24,36; 45,83]; $<0,0001$
Aktuelle Diagnose AD: Ja	6	6 (100)	7	3 (42,9)	NE [NE; NE]; NE 2,13 [0,88; 5,14]; 0,0927 53,06 [3,53; 100]; 0,0358
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.8.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten zu Woche 24 – Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis

Tabelle 4-107: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten zu Woche 24 – Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = &lt;0,0001)</b>					
Aktuelle Diagnose AD: Nein	147	120 (81,6)	151	68 (45)	6,36 [3,49; 11,57]; <0,0001 1,87 [1,53; 2,30]; <0,0001 38,66 [28,35; 48,97]; <0,0001
Aktuelle Diagnose AD: Ja	6	6 (100)	7	3 (42,9)	NE [NE; NE]; 0,0960 2,13 [0,88; 5,14]; 0,0927 53,06 [3,53; 100]; 0,0358
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.8.3 Fazit Subgruppe aktuelle Diagnose atopische Dermatitis

Für das Subgruppenmerkmal aktuelle Diagnose atopische Dermatitis zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (gepoolte Population) und den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten (gepoolte Population).

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* sind die Effekte gleichgerichtet, es wird jedoch für Patienten mit aktueller AD-Diagnose keine statistische Signifikanz erreicht. Gleiches gilt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten. Dies lässt sich durch die sehr kleine Anzahl an Patienten in dieser Subgruppenausprägung erklären.

Da sich die Ergebnisse nicht in anderen Endpunkten widerspiegeln, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal aktuelle Diagnose atopische Dermatitis ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.9 Subgruppe Atopische Vorgeschichte

##### 4.3.1.3.2.9.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe atopische Vorgeschichte

Tabelle 4-108: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe atopische Vorgeschichte

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0073)</b>					
Atopisch	33	21 (63,6)	28	2 (7,1)	NE [NE; NE]; NE 14,31 [2,73; 74,9]; 0,0016 64,54 [48,06; 81,02]; <0,0001
Nicht- Atopisch	42	24 (57,1)	48	22 (45,8)	1,66 [0,67; 4,08]; 0,2614 1,26 [0,84; 1,89]; 0,2713 12,04 [-9,09; 33,17]; 0,264
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0162)</b>					
Atopisch	67	38 (56,7)	68	14 (20,6)	6,8 [2,85; 16,20]; <0,0001 3,63 [1,97; 6,71]; <0,0001 42,99 [27,54; 58,44]; <0,0001
Nicht- Atopisch	86	46 (53,5)	90	36 (40)	1,8 [0,96; 3,37]; 0,0579 1,38 [0,97; 1,95]; 0,0704 14,86 [-0,65; 30,37]; 0,0603
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

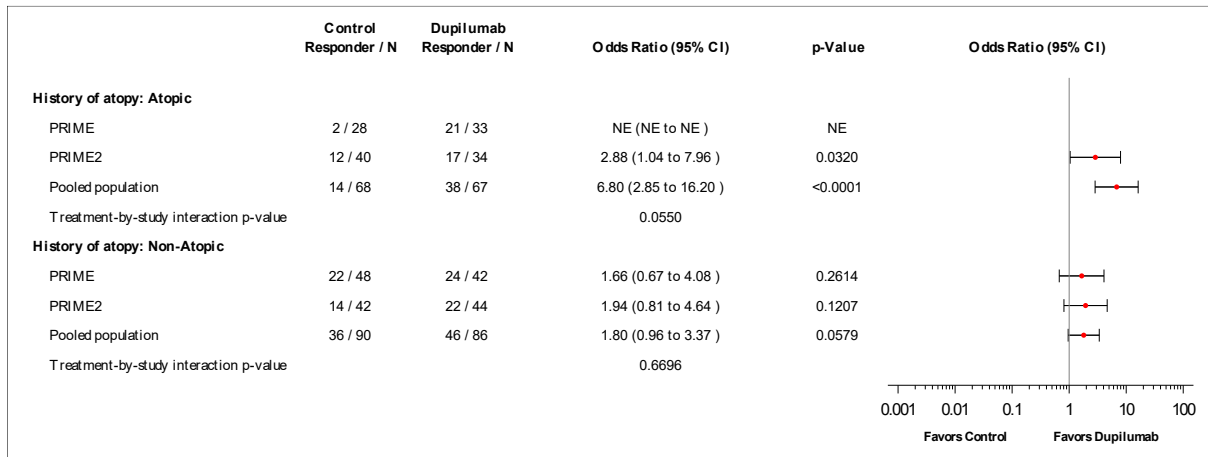


Abbildung 4-162: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe atopische Vorgeschichte

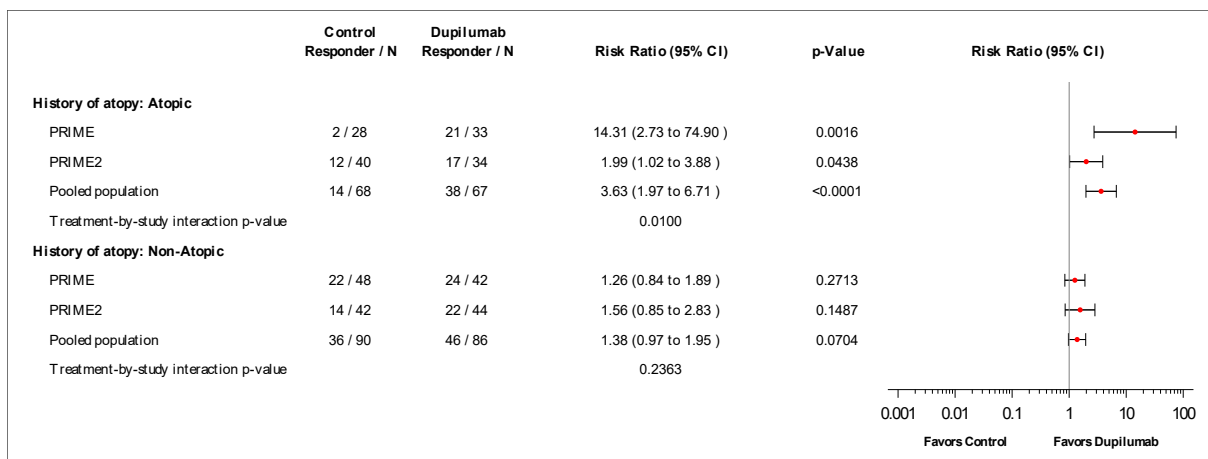


Abbildung 4-163: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe atopische Vorgeschichte

#### 4.3.1.3.2.9.2 Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe atopische Vorgeschichte

Tabelle 4-109: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe atopische Vorgeschichte

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0326)</b>					
Atopisch	34	21 (61,8)	40	15 (37,5)	2,8 [1,07; 7,34];0,031 1,78 [1,03; 3,07];0,0374 27,35 [3,37; 51,34];0,0254
Nicht-Atopisch	44	31 (70,5)	42	7 (16,7)	18,1 [5,24; 62,52];<0,0001 5,44 [2,4; 12,33];<0,0001 58,81 [41,52; 76,11];<0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.9.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Subgruppe atopische Vorgeschichte

Tabelle 4-110: Schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse - Subgruppe atopische Vorgeschichte

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>SUE</b>					
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0121)</b>					
Atopisch	66	6 (9,1)	68	2 (2,9)	3,14 [0,60; 16,49]; 0,1756 2,94 [0,60; 14,26]; 0,1797 5,44 [-2,96; 13,85]; 0,2026
Nicht-Atopisch	86	1 (1,2)	89	10 (11,2)	0,09 [0,01; 0,77]; 0,0276 0,11 [0,01; 0,83]; 0,0328 -11,47 [-22,44; -0,49]; 0,0407



Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<p>Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.</p> <p>a: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung (Dupilumab oder Kontrolle) als fester Faktor und bei der gepoolten Population die Studie (PRIME oder PRIME2) als Kovariate KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>;</p>					

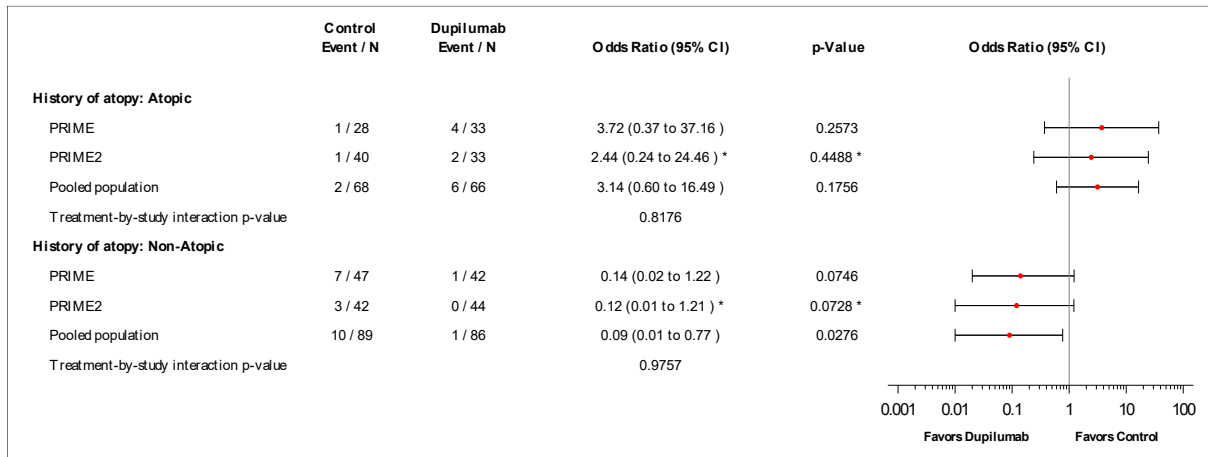


Abbildung 4-164: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe atopische Vorgeschichte

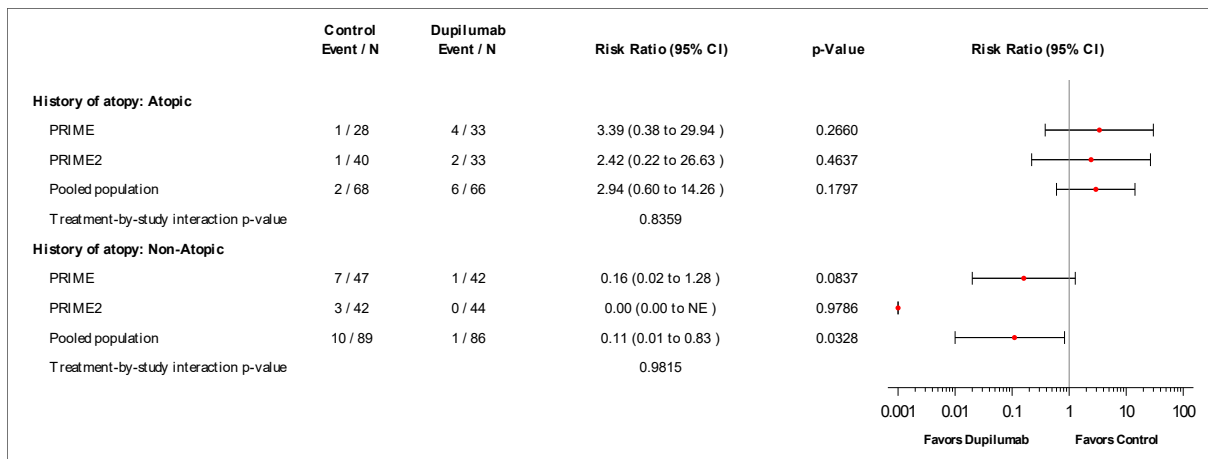


Abbildung 4-165: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe atopische Vorgeschichte

#### 4.3.1.3.2.9.4 SUE exklusive Prurigo nodularis und nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis – Subgruppe atopische Vorgeschichte

Tabelle 4-111: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse exklusive Prurigo nodularis – Subgruppe atopische Vorgeschichte

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>SUE exklusive Prurigo nodularis</b>					
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0152)</b>					
Atopisch	66	6 (9,1)	68	2 (2,9)	3,14 [0,60; 16,49]; 0,1756 2,94 [0,60; 14,26]; 0,1797 5,44 [-2,96; 13,85]; 0,2026
Nicht-Atopisch	86	1 (1,2)	89	9 (10,1)	0,11 [0,01; 0,87]; 0,0373 0,12 [0,02; 0,93]; 0,0426 -9,8 [-20,30; 0,70]; 0,0672
<b>Nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis</b>					
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0482)</b>					
Atopisch	33	19 (57,6)	40	14 (35)	2,52 [0,96; 6,61]; 0,0600 1,65 [0,98; 2,77]; 0,0617 22,58 [-0,24; 45,39]; 0,0524
Nicht-Atopisch	44	26 (59,1)	42	28 (66,7)	0,72 [0,03; 1,76]; 0,4701 0,89 [0,64; 1,23]; 0,4701 -7,58 [-28,23; 13,08]; 0,4677
Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels logistischer Regression mit Behandlung (Dupilumab oder Kontrolle) als fester Faktor und bei der gepoolten Population die Studie (PRIME oder PRIME2) als Kovariate					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio;					

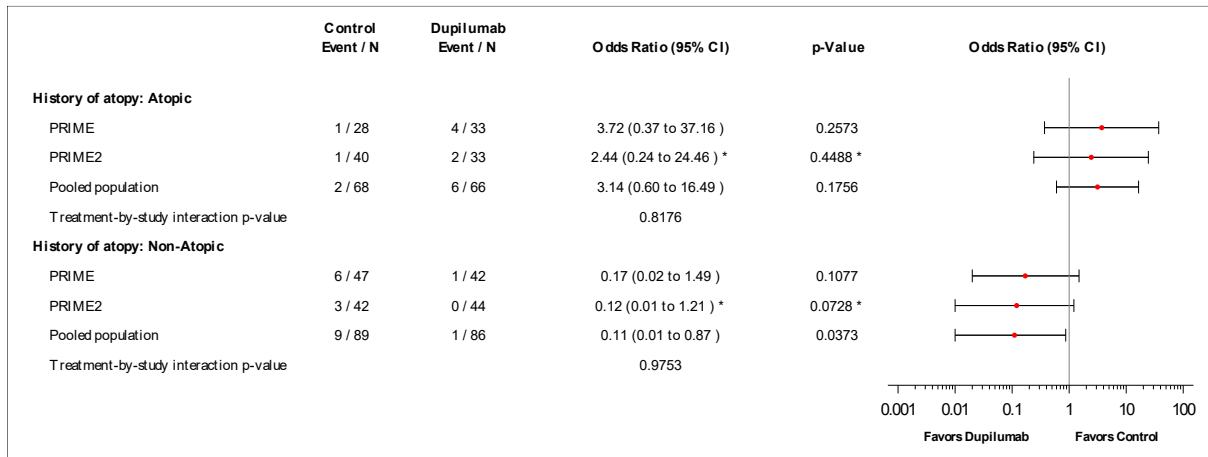


Abbildung 4-166: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE exklusive Prurigo nodularis in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe atopische Vorgeschichte

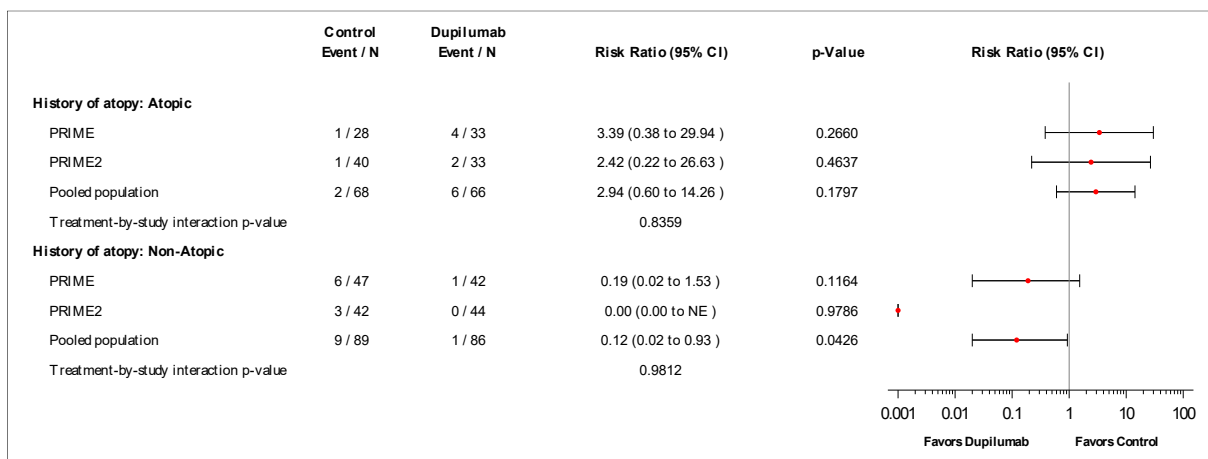


Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die SUE exklusive Prurigo nodularis in den Studien PRIME und PRIME2; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe atopische Vorgeschichte

#### 4.3.1.3.2.9.5 Fazit Subgruppe atopische Vorgeschichte

Für das Subgruppenmerkmal atopische Vorgeschichte zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* (PRIME und gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME2), die SUE (gepoolte Population), SUE exklusive Prurigo nodularis (gepoolte Population) und nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis (PRIME2).

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* sind die Effekte gleichgerichtet, für Patienten ohne atopische Vorgeschichte wird jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 sind die Effekte ebenfalls gleichgerichtet und zeigen sowohl für Patienten mit als auch ohne atopische Vorgeschichte einen statistisch signifikanten Vorteil für Dupilumab.

Für die SUE exklusive Prurigo nodularis und nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis zeigen sich entgegengesetzte Effekte. Für die SUE exklusive Prurigo nodularis zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab für Patienten ohne atopische Vorgeschichte und ein numerischer Vorteil für die Kontrolle – welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist – für die Patienten mit atopischer Vorgeschichte. Für die nicht-schwere UE exklusive Prurigo nodularis ist der Behandlungseffekt für beide Subgruppenausprägungen nicht statistisch signifikant.

Da sich der Unterschied zwischen den Ausprägungen der Subgruppe nicht konsistent, sondern nur über wenige Endpunkte hinweg zeigt, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

**4.3.1.3.2.10 Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung****4.3.1.3.2.10.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS zu Woche 24 – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung**Tabelle 4-112: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS zu Woche 24 – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0368)</b>					
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Ja	91	60 (65,9)	91	16 (17,6)	11,38 [4,95; 26,18]; <0,0001 4,04 [2,43; 6,69]; <0,0001 49,11 [36,45; 61,77]; <0,0001
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Nein	62	37 (59,7)	67	21 (31,3)	4,25 [1,85; 9,78]; 0,0002 2,29 [1,42; 3,71]; 0,0007 34,97 [17,95; 52,00]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

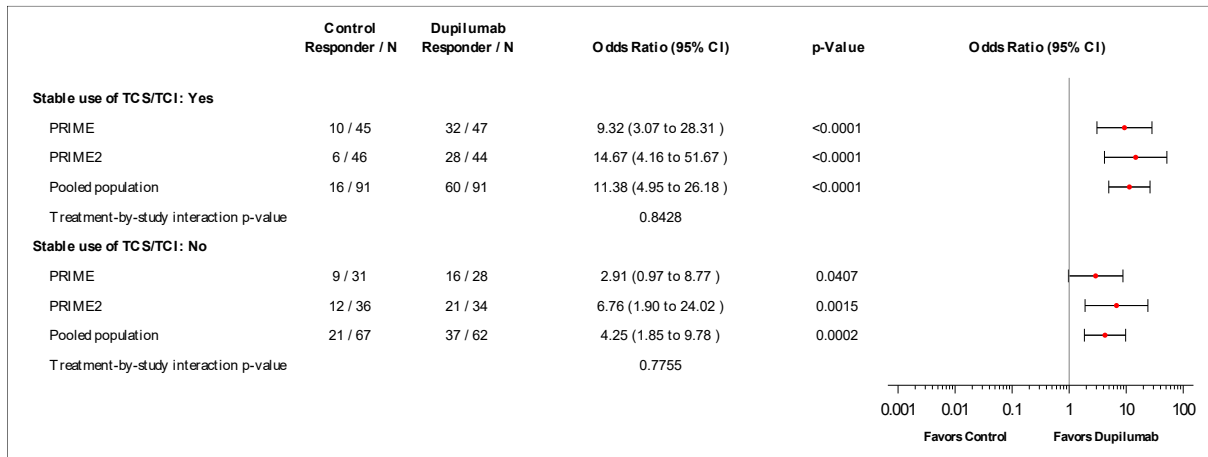


Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von  $\geq 4$  Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

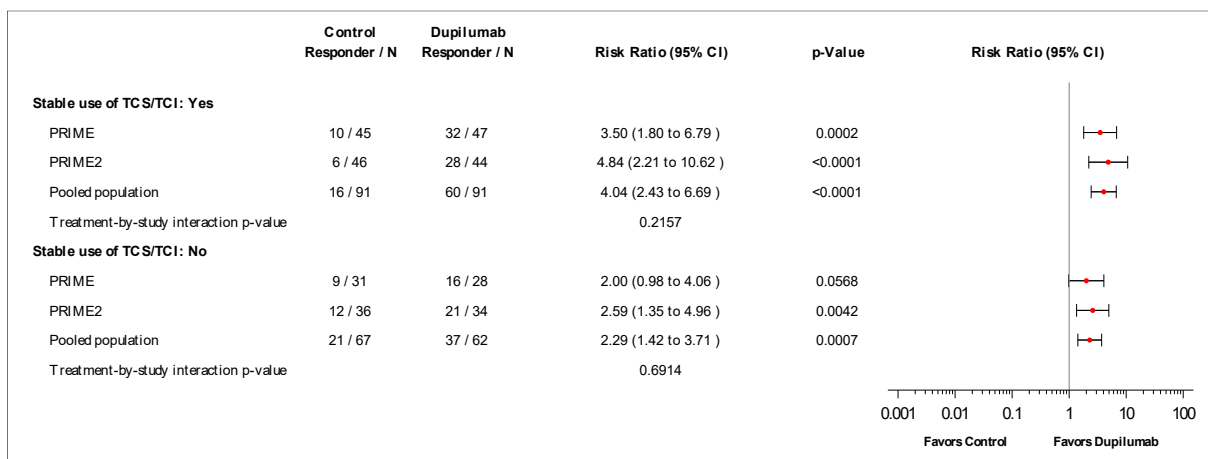


Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von  $\geq 4$  Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

#### 4.3.1.3.2.10.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten in der EQ-5D-VAS zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Tabelle 4-113: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0162)</b>					
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Ja	44	22 (50)	46	8 (17,4)	5,8 [2,05; 16,40];0,0007 2,96 [1,51; 5,83];0,0016 35,62 [16,67; 54,58];0,0002
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Nein	34	13 (38,2)	36	15 (41,7)	1,00 [0,36; 2,80];0,9960 1,00 [0,53; 1,87]; 0,9960 -0,06 [-23,71; 23,59];0,9959
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0184)</b>					
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Ja	91	42 (46,2)	91	15 (16,5)	5,70 [2,60; 12,51]; <0,0001 3,00 [1,77; 5,08]; <0,0001 32,00 [19,23; 44,76]; <0,0001
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Nein	62	24 (38,7)	67	21 (31,3)	1,35 [0,62; 2,95];0,4491 1,23 [0,71; 2,13];0,4672 6,64 [-10,58; 23,86];0,4498
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					



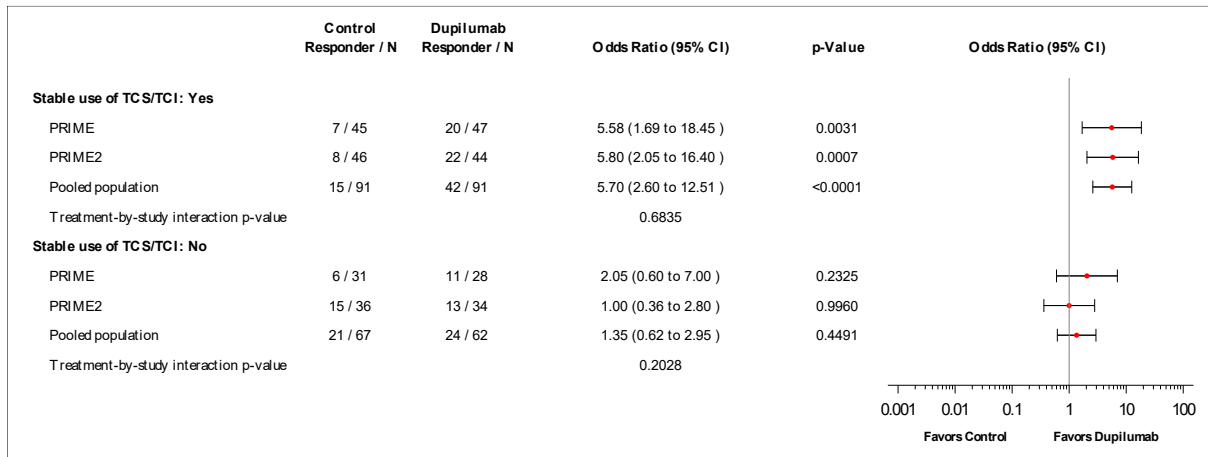


Abbildung 4-170: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

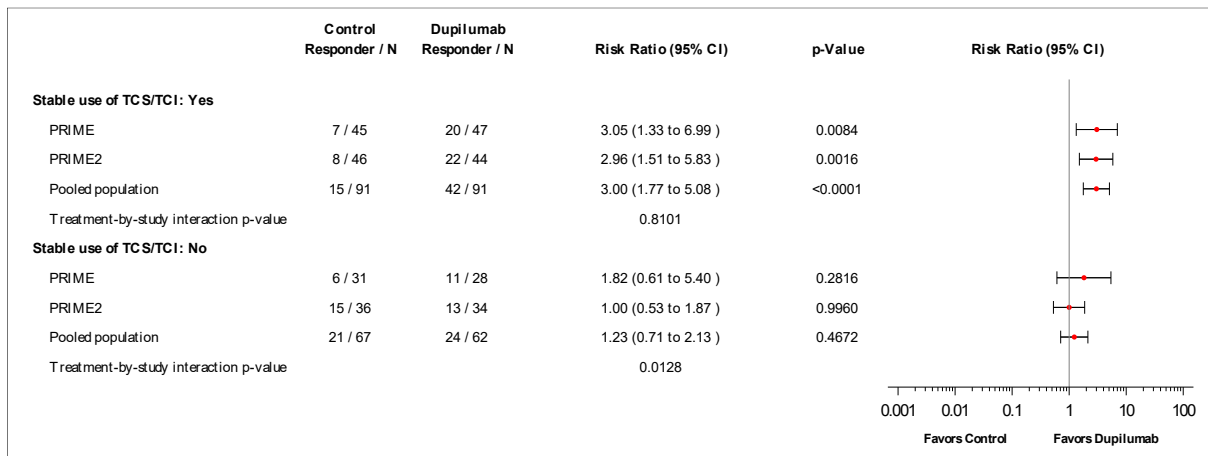


Abbildung 4-171: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

#### 4.3.1.3.2.10.3 Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Tabelle 4-114: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0271)</b>					
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Ja	91	45 (49,5)	91	11 (12,1)	6,77 [3,05; 14,99];<0,0001 3,98 [2,16; 7,35];<0,0001 36,76 [23,9; 49,63];<0,0001
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Nein	62	29 (46,8)	67	18 (26,9)	2,42 [1,11; 5,29];0,0256 1,76 [1,04; 2,96];0,0344 20,41 [2,98; 37,83];0,0217
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

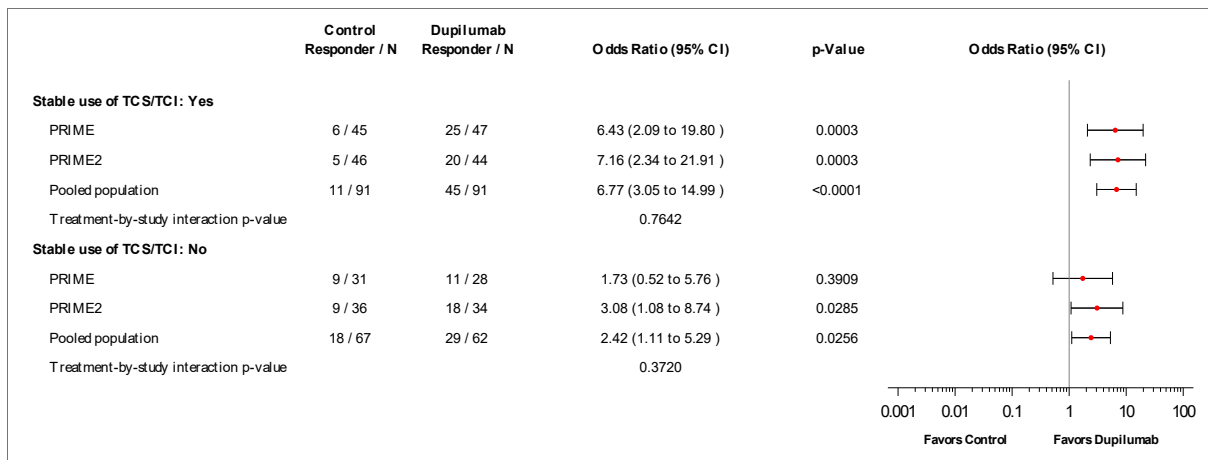


Abbildung 4-172: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

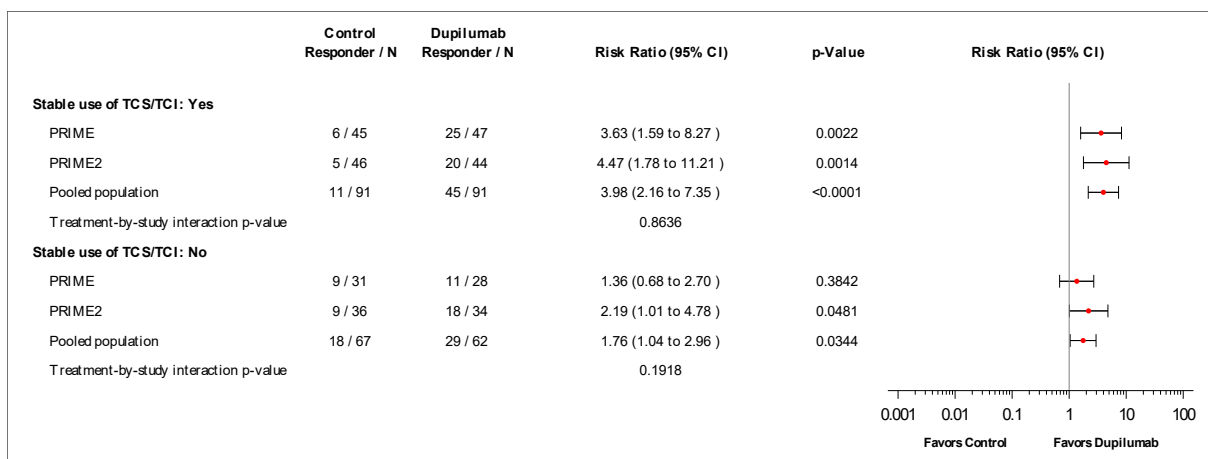


Abbildung 4-173: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

#### 4.3.1.3.2.10.4 Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Tabelle 4-115: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0165)</b>					
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Ja	47	15 (31,9)	45	5 (11,1)	3,62 [1,06; 12,31];0,0250 2,70 [1,06; 6,86];0,0375 20,41 [3,55; 37,27];0,0177
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Nein	28	5 (17,9)	31	8 (25,8)	0,53 [0,13; 2,20];0,4075 0,63 [0,21; 1,86]; 0,4028 -9,66 [-31,05; 11,72];0,3757
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ;					

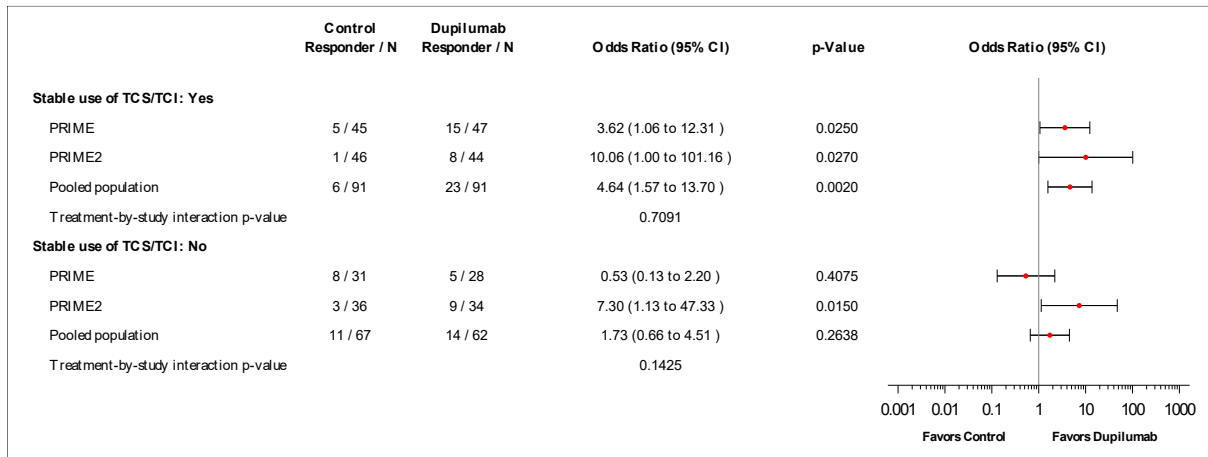


Abbildung 4-174: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

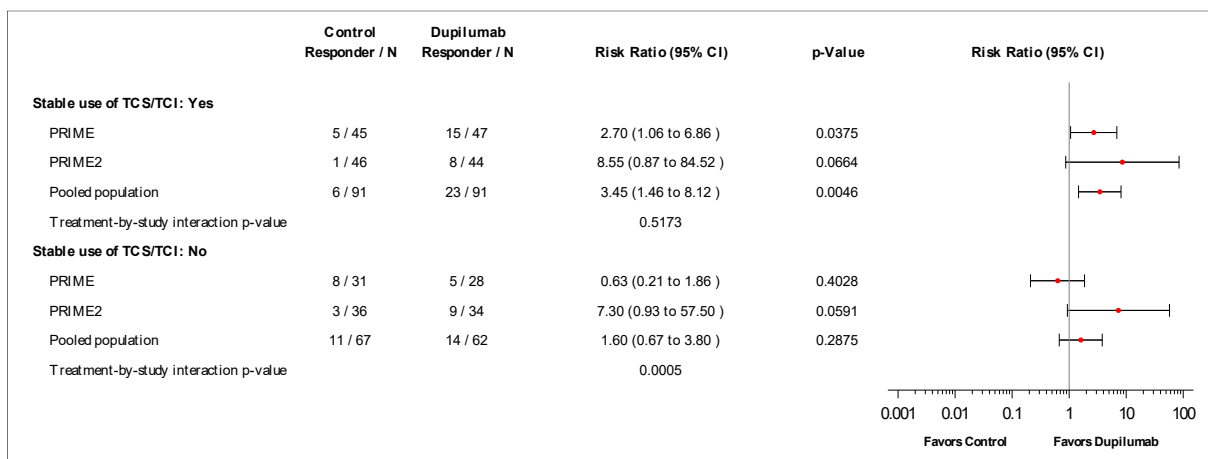


Abbildung 4-175: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

#### 4.3.1.3.2.10.5 Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Tabelle 4-116: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0098)</b>					
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Ja	44	36 (81,8)	46	12 (26,1)	16,11 [4,87; 53,21];<0,0001 3,27 [1,96; 5,46];<0,0001 59,11 [42,19; 76,02];<0,0001
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Nein	34	25 (73,5)	36	19 (52,8)	3,37 [1,19; 9,59];0,0229 1,62 [1,05; 2,50];0,0299 28,68 [5,46; 51,91];0,0155
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0119)</b>					
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Ja	91	77 (84,6)	91	26 (28,6)	14,35 [6,35; 32,43];<0,0001 2,82 [2,02; 3,94];<0,0001 55,25 [42,91; 67,59];<0,0001
Stabile TCS/TCI- Behandlung: Nein	62	48 (77,4)	67	33 (49,3)	6,25 [2,42; 16,16];<0,0001 1,76 [1,32; 2,36];0,0001 34,85 [19,66; 50,05];<0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

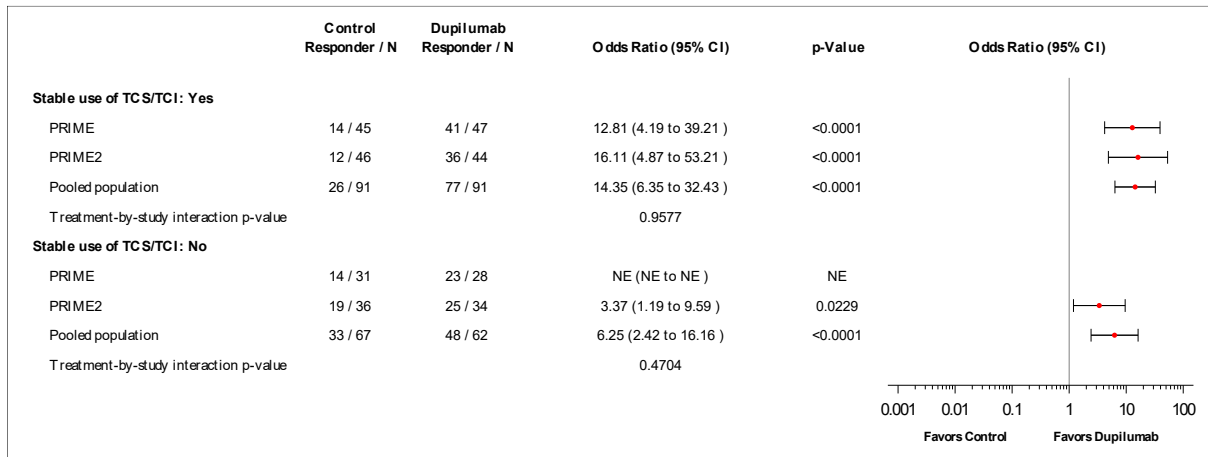


Abbildung 4-176: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

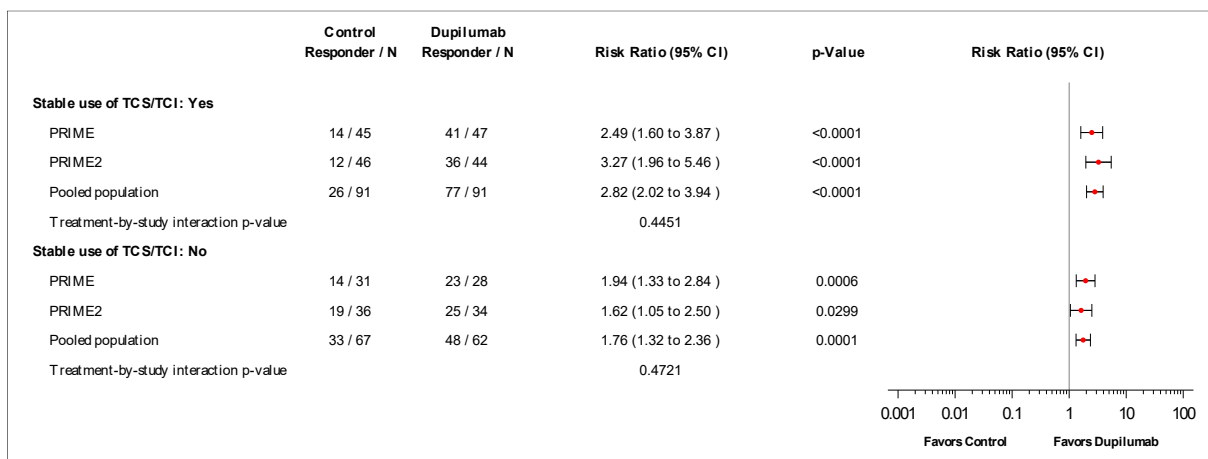


Abbildung 4-177: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

#### 4.3.1.3.2.10.6 Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Tabelle 4-117: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME (Interaktionsterm p = 0,0101)</b>					
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Ja	47	35 (74,5)	45	11 (24,4)	6,94 [2,55; 18,92]; <0,0001 2,66 [1,56; 4,54]; 0,0003 45,75 [26,44; 65,05]; <0,0001
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Nein	28	16 (57,1)	31	15 (48,4)	1,72 [0,55; 5,43]; 0,3285 1,27 [0,79; 2,05]; 0,3182 13,07 [-13,36; 39,5]; 0,3325
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0043)</b>					
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Ja	91	66 (72,5)	91	21 (23,1)	6,90 [3,40; 14,00]; <0,0001 2,92 [1,94; 4,38]; <0,0001 47,32 [33,48; 61,17]; <0,0001
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Nein	62	37 (59,7)	67	27 (40,3)	3,00 [1,35; 6,66]; 0,0039 1,76 [1,18; 2,61]; 0,0051 26,85 [9,40; 44,30]; 0,0026
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					



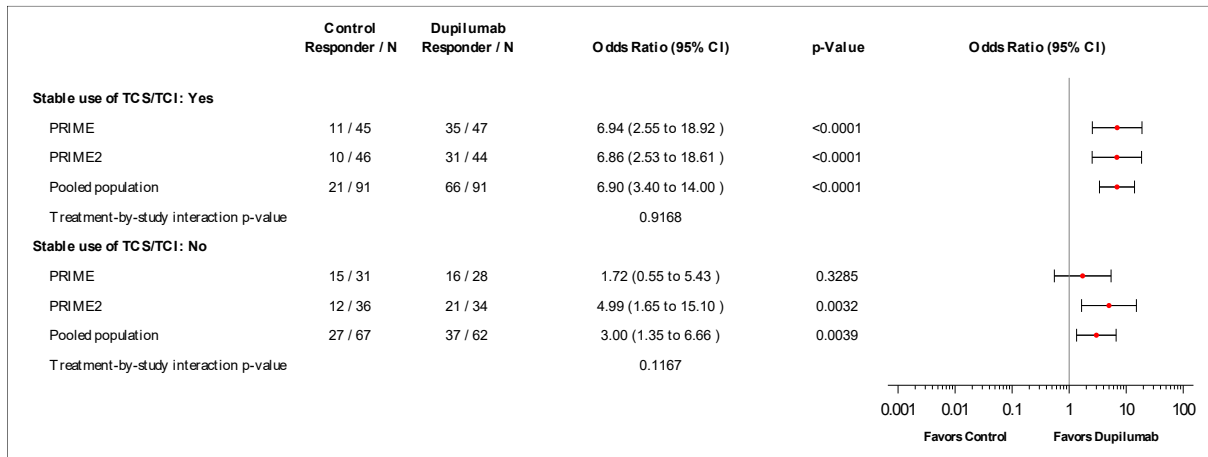


Abbildung 4-178: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

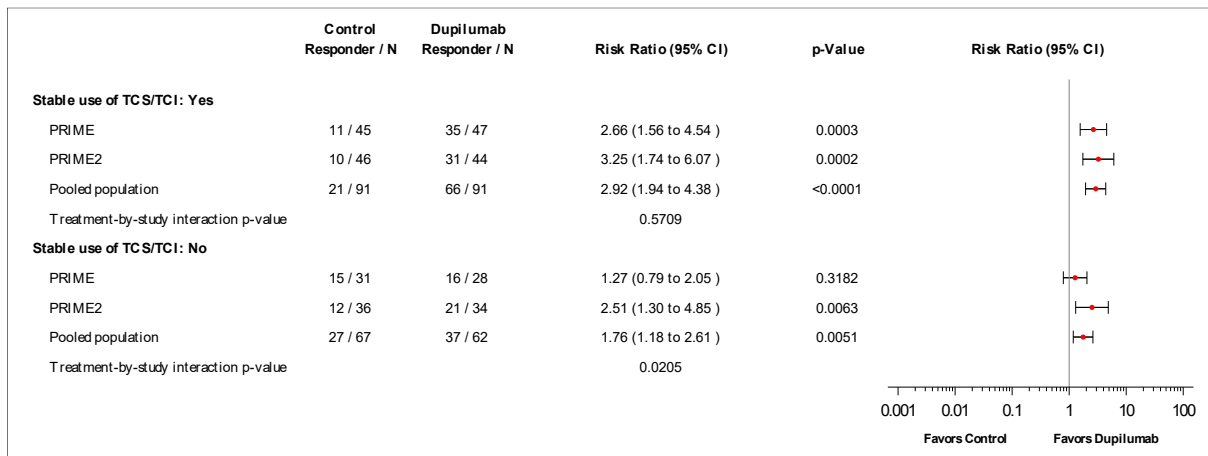


Abbildung 4-179: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung

**4.3.1.3.2.10.7 Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe Stabile TCS/TCI-Behandlung**

Tabelle 4-118: Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0418)</b>												
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Ja	91	24,66 (23,18)	90	5,37 (9,74)	-20 (2,74)	90	24,47 (16,63)	72	19,58 (21,59)	-5,79 (2,84)	-14,21 [-18,84; -9,58] <0,0001	-0,94 [-1,25; -0,64]
Stabile TCS/TCI-Behandlung: Nein	62	28,74 (22,45)	59	9,78 (16,87)	-14,49 (2,52)	67	27,52 (19,12)	54	12,39 (12,53)	-10,36 (2,35)	-4,14 [-8,76; 0,48] 0,0791	-0,33 [-0,71; 0,04]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), Region, Antidepressiva zu Baseline (Ja oder nein) und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

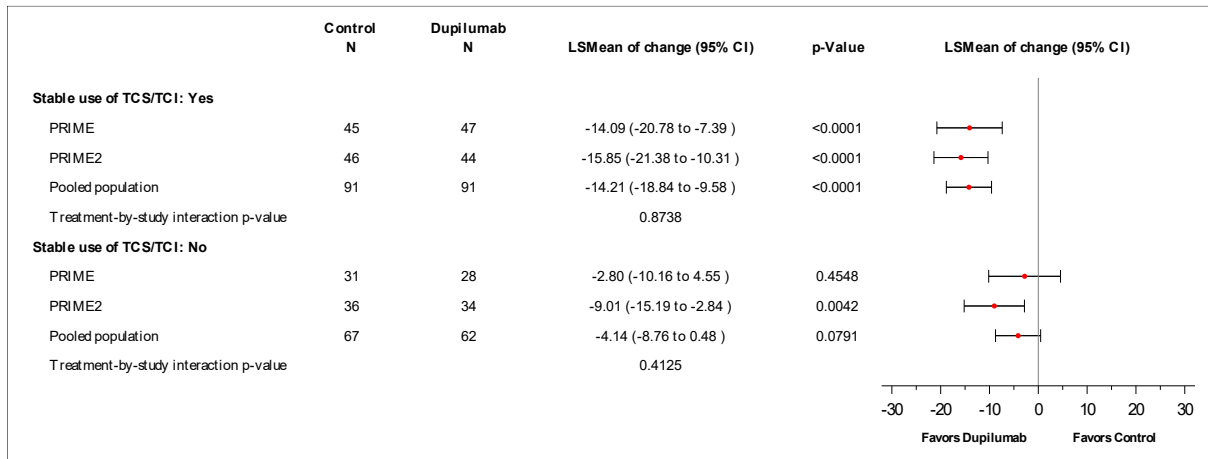


Abbildung 4-180: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

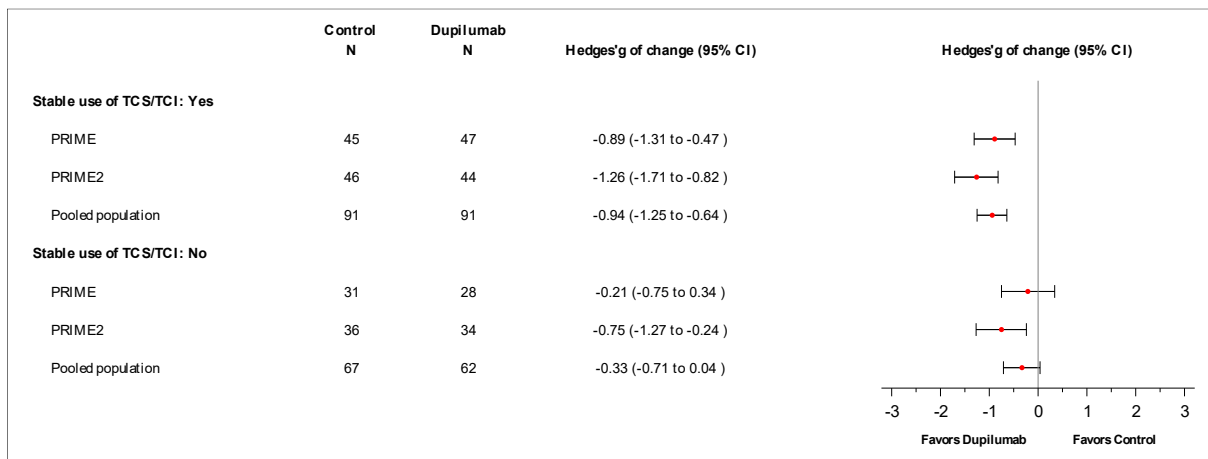


Abbildung 4-181: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

#### 4.3.1.3.2.10.8 Fazit Subgruppe stabile TCS/TCI-Behandlung

Für das Subgruppenmerkmal stabile TCS/TCI-Behandlung zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von  $\geq 4$  Punkten (gepoolte Population), dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS (PRIME2 und gepoolte Population), dem Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 1 oder 0 (gepoolte Population), dem Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 (PRIME), dem Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) (PRIME2 und gepoolte Population), dem Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME und gepoolte Population) und der Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS (gepoolte Population).

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung in der WI-NRS von  $\geq 4$  Punkten sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Subgruppenausprägungen statistisch signifikant zum Vorteil von Dupilumab.

Für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1 sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Subgruppenausprägungen statistisch signifikant zum Vorteil von Dupilumab.

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 15$  Punkten in der EQ-5D-VAS sind die Effekte für die gepoolte Population ebenfalls gleichgerichtet, wobei das Ergebnis für die Patienten ohne stabile TCS/TCI-Behandlung nicht statistisch signifikant ist.

Für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 in der Studie PRIME sind die Effekte entgegengesetzt, wobei für die Patienten ohne stabile TCS/TCI-Behandlung im Gegensatz zu den Patienten mit stabiler TCS/TCI-Behandlung und der Gesamtpopulation ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Kontrolle besteht.

Für den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) sind die Effekte gleichgerichtet und für beide Subgruppenausprägungen statistisch signifikant zum Vorteil von Dupilumab.

Für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 sind die Effekte in der gepoolten Population gleichgerichtet und für beide Subgruppenausprägungen statistisch signifikant zum Vorteil von Dupilumab.

Für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS sind die Effekte zwar gleichgerichtet, für die Patienten ohne stabile TCS/TCI-Behandlung wird jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Da sich der Unterschied zwischen den Ausprägungen der Subgruppe nicht konsistent, sondern nur über wenige Endpunkte hinweg zeigt, und die Effekte bis auf eine Ausnahme (DLQI 0 oder 1 in der Studie PRIME) gleichgerichtet sind, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal stabile TCS/TCI-Behandlung ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2.11 Subgruppe Antidepressiva-Behandlung bei Baseline

##### 4.3.1.3.2.11.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-119: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0075)</b>					
Antidepressiva-Behandlung: Ja	7	5 (71,4)	8	6 (75)	NE [NE; NE]; NE 1,17 [0,86; 1,61]; 0,3178 14,81 [-14,89; 44,52]; 0,3283
Antidepressiva-Behandlung: Nein	71	44 (62)	74	12 (16,2)	9,89 [4,07; 24,01]; <0,0001 4,29 [2,35; 7,83]; <0,0001 47,3 [33,22; 61,38]; <0,0001
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0059)</b>					
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	10 (62,5)	17	9 (52,9)	4,29 [0,33; 56,42]; 0,2305 1,47 [0,83; 2,63]; 0,1877 25,41 [-12,75; 63,57]; 0,1918
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	87 (63,5)	141	28 (19,9)	7,24 [3,96; 13,23]; <0,0001 3,42 [2,32; 5,03]; <0,0001 44,54 [33,92; 55,16]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

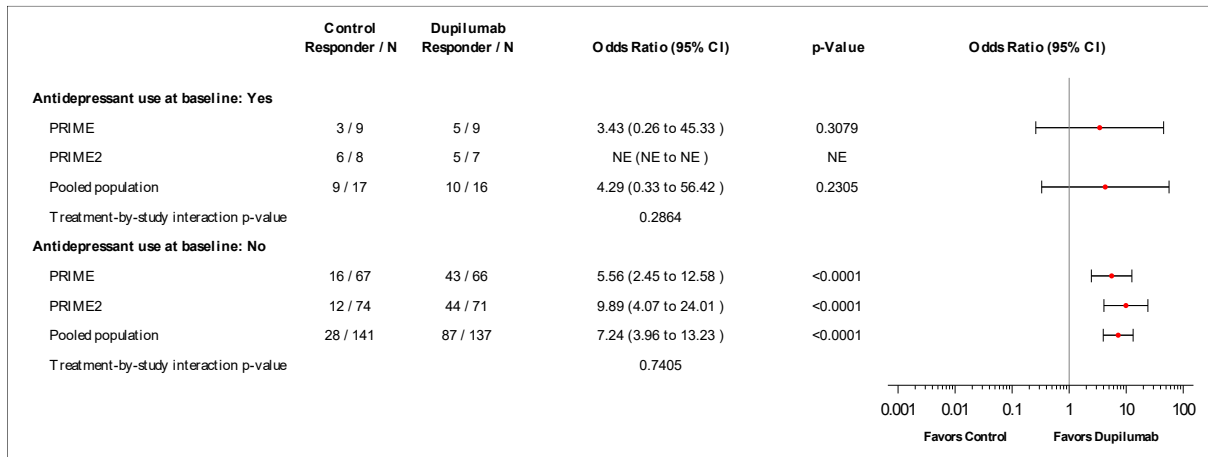


Abbildung 4-182: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

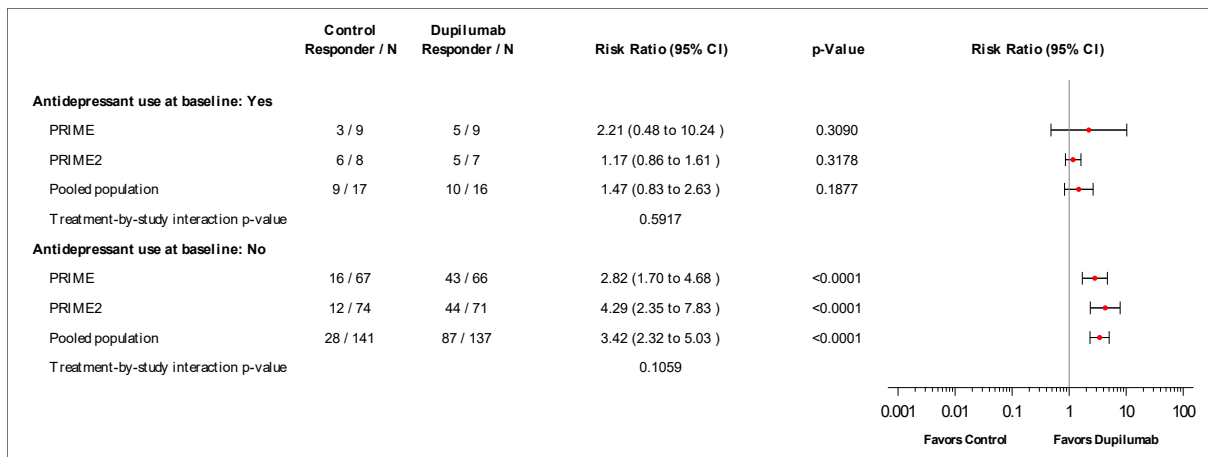


Abbildung 4-183: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

#### 4.3.1.3.2.11.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-120: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = &lt;0,0001)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	7	6 (85,7)	8	8 (100)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE
Antidepressiva- Behandlung: Nein	71	50 (70,4)	74	24 (32,4)	5,08 [2,44; 10,55]; <0,0001 2,33 [1,58; 3,44]; <0,0001 41,21 [25,46; 56,96]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.11.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-121: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0053)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	7	2 (28,6)	8	7 (87,5)	NE [NE; NE]; NE 0,30 [0,04; 2,15];0,2327 -59,26 [-100; -14,21];0,0099
Antidepressiva- Behandlung: Nein	71	37 (52,1)	74	19 (25,7)	2,84 [1,42; 5,69];0,0024 1,99 [1,25; 3,19];0,0041 25,8 [9,61; 42];0,0018
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0289)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	16	7 (43,8)	17	9 (52,9)	1,79 [0,36; 8,85];0,3926 1,55 [0,43; 5,55];0,5003 20,99 [-34,73; 76,72];0,4603
Antidepressiva- Behandlung: Nein	137	77 (56,2)	141	41 (29,1)	3,13 [1,88; 5,23];<0,0001 1,95 [1,43; 2,66];<0,0001 27,48 [15,99; 38,96];<0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					



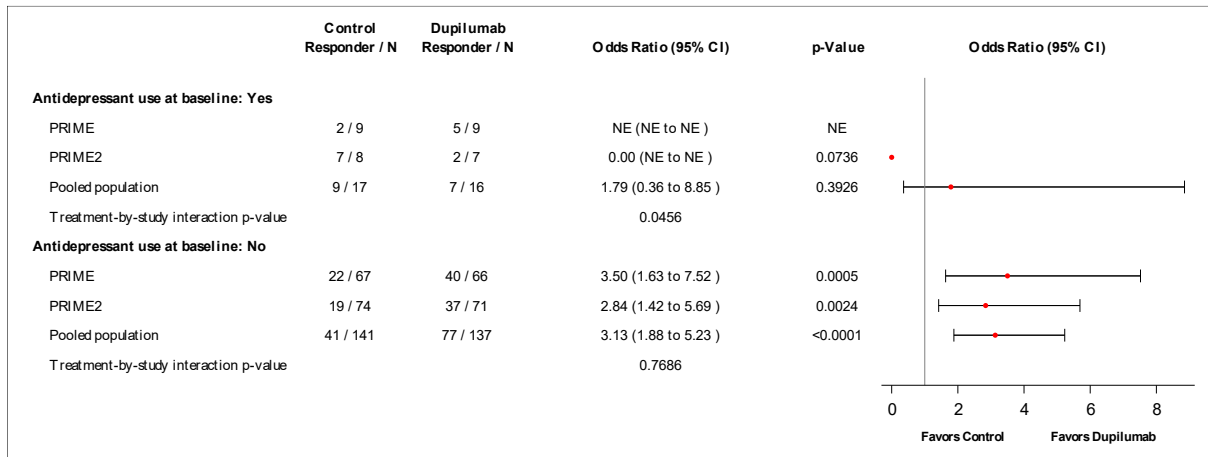


Abbildung 4-184: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

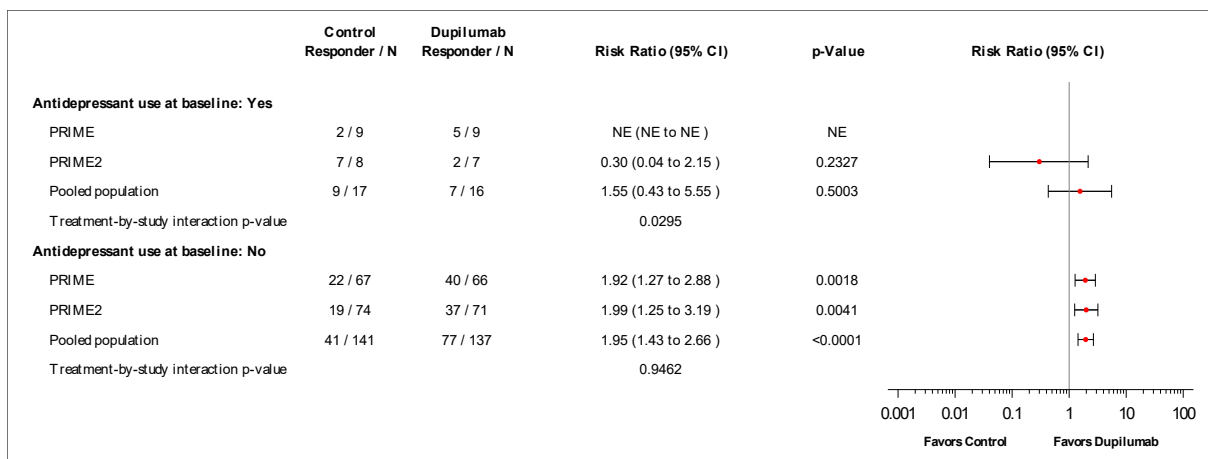


Abbildung 4-185: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

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

**4.3.1.3.2.11.4 Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline**

Tabelle 4-122: Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME 2 (Interaktionsterm p = &lt;0,0001)</b>												
Antidepressiva-Behandlung: Ja	7	5,33 (3,24)	7	4,32 (3,14)	-0,69 (1,88)	8	3,39 (2,43)	8	8,45 (1,92)	5,24 (2,16)	-5,93 [-11,65; -0,21] 0,0437	NE [NE; NE]
Antidepressiva-Behandlung: Nein	71	4,28 (2,22)	68	6,33 (2,36)	1,87 (0,31)	74	4,28 (2,49)	50	5,55 (2,22)	1,05 (0,31)	0,82 [0,08; 1,56] 0,0291	0,39 [0,04; 0,74]
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0185)</b>												
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	5,35 (2,8)	16	6,18 (2,96)	2,37 (1,08)	17	4,28 (2,16)	13	7,39 (2,24)	2,98 (1,24)	-0,61 [-2,72; 1,5] 0,5697	-0,23 [-1,02; 0,56]
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	4,27 (2,31)	133	6,49 (2,22)	2,23 (0,2)	141	4,22 (2,39)	105	5,70 (2,11)	1,43 (0,21)	0,81 [0,29; 1,33] 0,0024	0,39 [0,14; 0,64]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

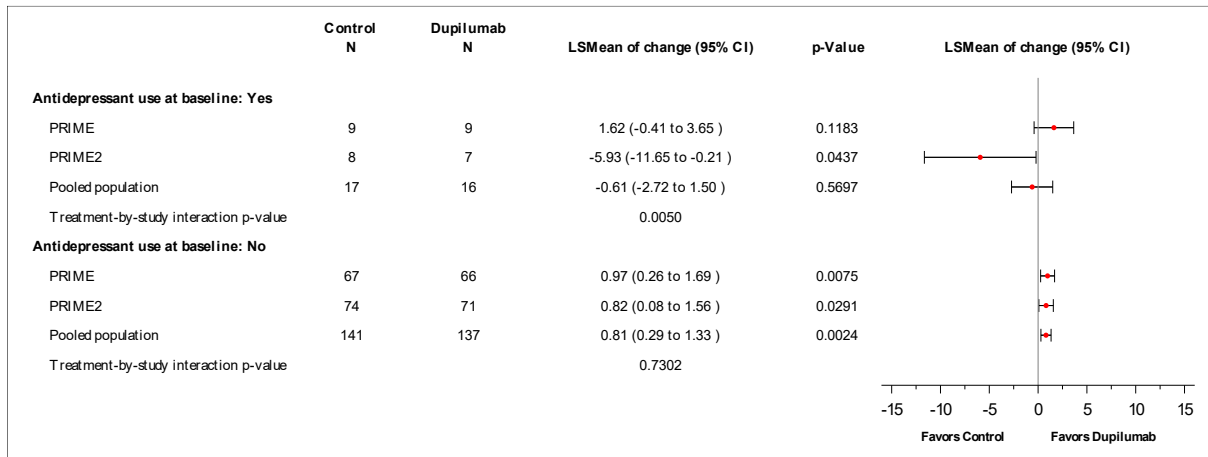


Abbildung 4-186: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

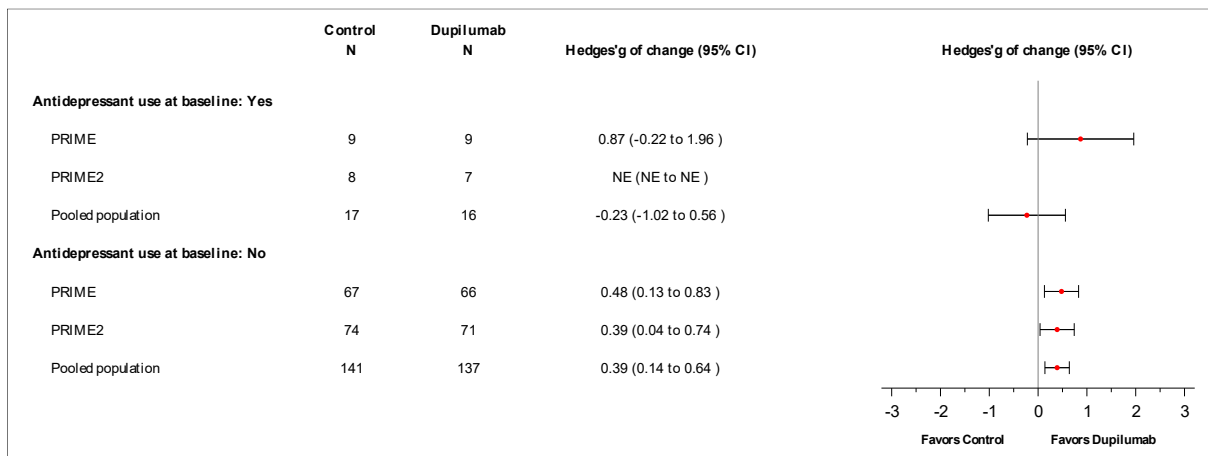


Abbildung 4-187: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

#### 4.3.1.3.2.11.5 Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-123: Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0062)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	7	5 (71,4)	8	7 (87,5)	NE [NE; NE];NE 1,17 [0,86; 1,61];0,3178 14,81 [-14,89; 44,52];0,3283
Antidepressiva- Behandlung: Nein	71	56 (78,9)	74	24 (32,4)	7,07 [3,35; 14,93];<0,0001 2,49 [1,73; 3,60];<0,0001 47,70 [32,69; 62,71];<0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.11.6 Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-124: Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0244)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	7	4 (57,1)	8	5 (62,5)	1,71 [0,13; 22,12];0,6598 1,33 [0,44; 4,06];0,6129 18,52 [-61,69; 98,72];0,6509
Antidepressiva- Behandlung: Nein	71	48 (67,6)	74	17 (23)	6,77 [3,19; 14,36]; <0,0001 3,13 [1,92; 5,10];<0,0001 45,71 [30,63; 60,79];<0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

#### 4.3.1.3.2.11.7 Anteil der Patienten mit $\geq 75$ % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-125: Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0009)</b>					
Antidepressiva-Behandlung: Ja	7	3 (42,9)	8	6 (75)	0,13 [0,01; 2,54]; 0,2268 0,43 [0,10; 1,97]; 0,2805 -48,15 [-100; 18,32]; 0,1557
Antidepressiva-Behandlung: Nein	71	47 (66,2)	74	14 (18,9)	9,02 [3,99; 20,41]; <0,0001 3,57 [2,13; 5,99]; <0,0001 47,75 [33,48; 62,01]; <0,0001
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0112)</b>					
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	7 (43,8)	17	7 (41,2)	0,67 [0,08; 5,28]; 0,6959 0,85 [0,34; 2,07]; 0,7135 -8,29 [-50,70; 34,13]; 0,7017
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	89 (65)	141	26 (18,4)	7,97 [4,44; 14,30]; <0,0001 3,49 [2,38; 5,11]; <0,0001 45,89 [35,36; 56,42]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

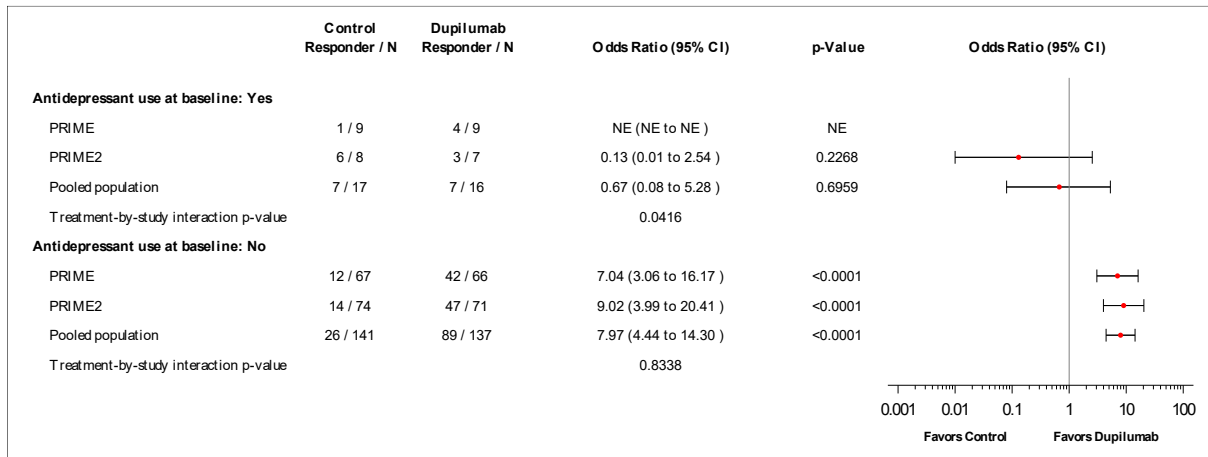


Abbildung 4-188: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

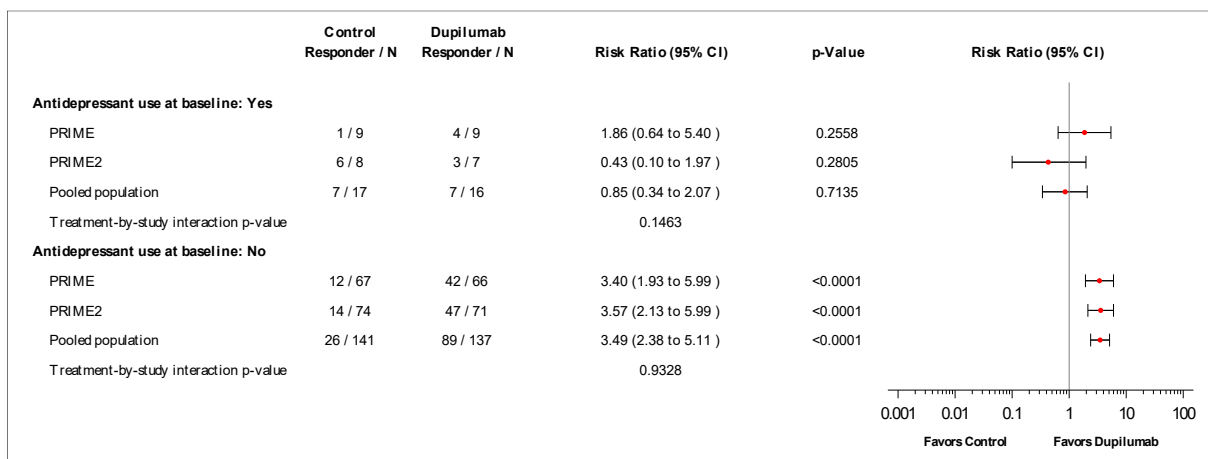


Abbildung 4-189: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

#### 4.3.1.3.2.11.8 Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-126: Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0364)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	7	2 (28,6)	8	2 (25)	NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE -29,63 [-68,55; 9,29]; 0,1356
Antidepressiva- Behandlung: Nein	71	15 (21,1)	74	1 (1,4)	21,93 [2,42; 198,88]; 0,0004 18,44 [1,82; 186,67]; 0,0136 18,98 [9,22; 28,75]; 0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					



**4.3.1.3.2.11.9 Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline**

Tabelle 4-127: Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0482)</b>												
Antidepressiva-Behandlung: Ja	7	18,43 (19,76)	6	9,00 (14,01)	-13,21 (5,43)	8	16,63 (5,6)	8	3,25 (3,92)	-13,65 (5,32)	0,44 [-7,51; 8,39] 0,9032	NE [NE; NE]
Antidepressiva-Behandlung: Nein	71	26,32 (18,62)	69	5,19 (6,68)	-23,04 (1,88)	74	27,46 (19,39)	53	16,62 (18,56)	-9,14 (1,91)	-13,9 [-18,41; -9,39] <0,0001	-1,07 [-1,42; -0,73]
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0139)</b>												
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	24,5 (25,82)	15	16,20 (29,42)	-13,62 (4,31)	17	15,35 (7,09)	15	5,67 (7,60)	-14,31 (4,52)	0,69 [-6,03; 7,4] 0,8414	0,08 [-0,71; 0,88]
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	26,53 (22,63)	134	6,10 (9,56)	-20,82 (1,3)	140	27,04 (18,24)	111	17,96 (19,12)	-9,02 (1,37)	-11,8 [-15,28; -8,31] <0,0001	-0,85 [-1,1; -0,6]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

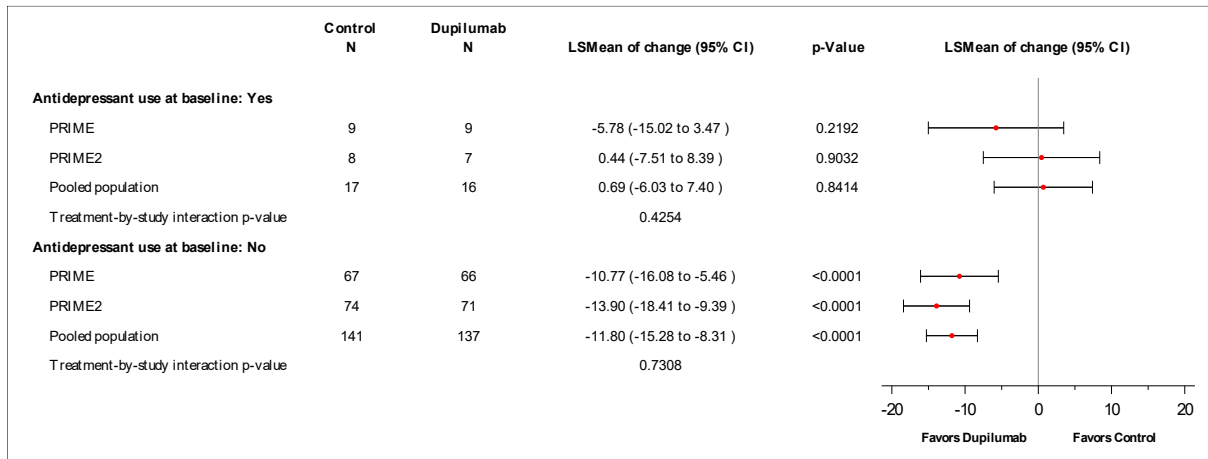


Abbildung 4-190: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

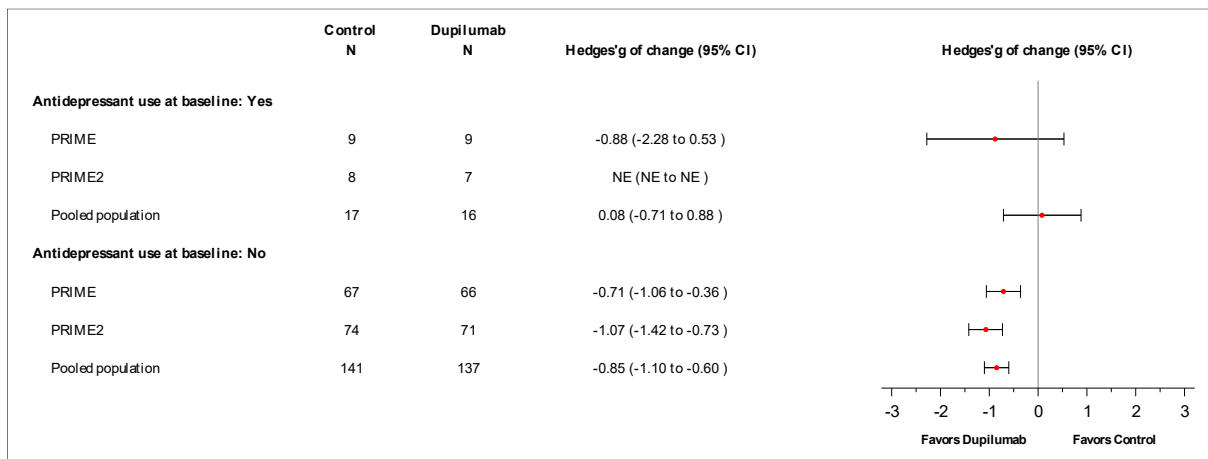


Abbildung 4-191: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

**4.3.1.3.2.11.10 Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline**

Tabelle 4-128: Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,028)</b>												
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	3,31 (0,48)	15	1,93 (1,22)	-1,08 (0,39)	17	3,53 (0,51)	15	1,93 (0,96)	-1,22 (0,46)	0,14 [-0,58; 0,86] 0,7089	0,15 [-0,65; 0,95]
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	3,33 (0,47)	134	1,56 (1,08)	-1,87 (0,10)	139	3,32 (0,47)	109	2,52 (1,11)	-0,89 (0,10)	-0,99 [-1,25; -0,73] <0,0001	-0,97 [-1,22; -0,71]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert /adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

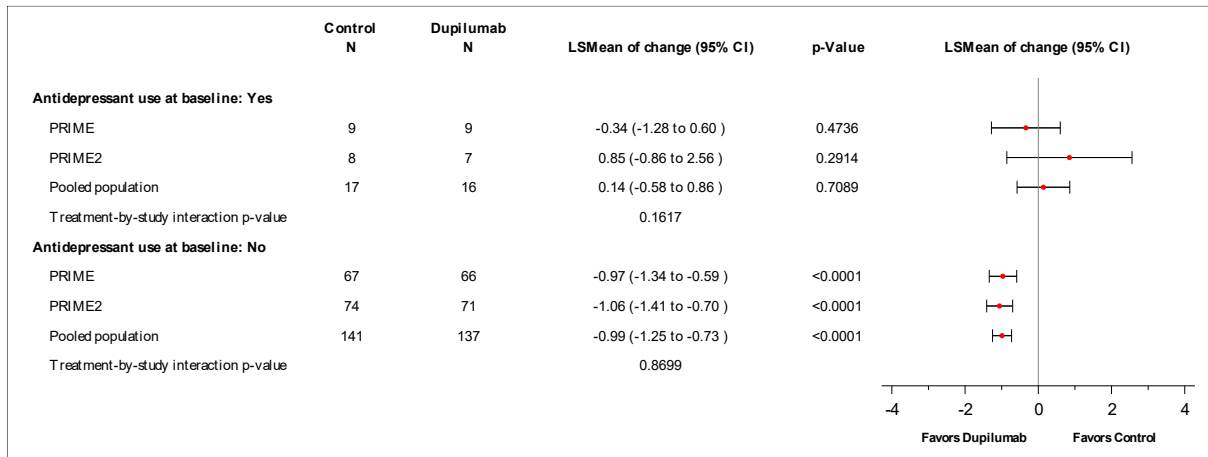


Abbildung 4-192: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

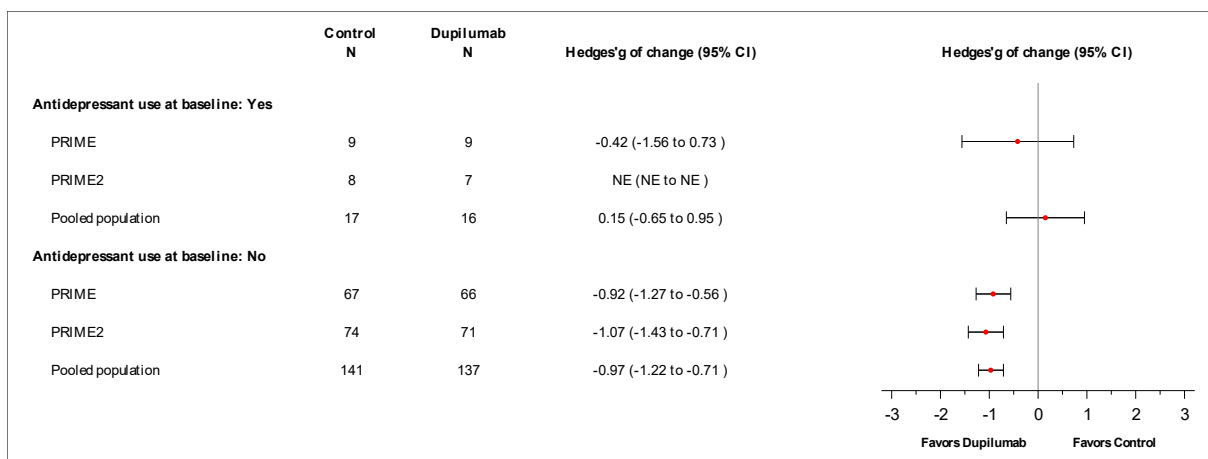


Abbildung 4-193: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

#### 4.3.1.3.2.11.11 Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-129: Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0462)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	7	3 (42,9)	8	4 (50)	0,58 [0,05; 7,53]; 0,6598 0,58 [0,04; 9,40]; 0,7039 -18,52 [-98,72; 61,69]; 0,6509
Antidepressiva- Behandlung: Nein	71	40 (56,3)	74	12 (16,2)	7,67 [3,34; 17,64]; <0,0001 3,70 [2,08; 6,59]; <0,0001 42,19 [27,89; 56,50]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

**4.3.1.3.2.11.12 Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline**

Tabelle 4-130: Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0285)</b>												
Antidepressiva-Behandlung: Ja	7	3,29 (0,76)	6	2,00 (1,90)	-1,2 (1,42)	8	3,75 (0,46)	8	1,75 (1,58)	-2,66 (1,46)	1,47 [-1,91; 4,85] 0,3513	NE [NE; NE]
Antidepressiva-Behandlung: Nein	71	3,37 (0,54)	69	1,41 (1,00)	-2 (0,15)	73	3,33 (0,62)	51	2,39 (1,04)	-0,88 (0,16)	-1,12 [-1,48; -0,76] <0,0001	-1,12 [-1,48; -0,75]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

#### 4.3.1.3.2.11.13 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 3,15$ Punkten in der HADS-D zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-131: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0341)</b>					
Antidepressiva-Behandlung: Ja	7	1 (14,3)	8	4 (50)	0,55 [0,04; 6,95];0,6598 0,67 [0,12; 3,65];0,6404 -18,52 [-95,14; 58,1];0,6357
Antidepressiva-Behandlung: Nein	71	23 (32,4)	74	8 (10,8)	3,84 [1,55; 9,5];0,0025 2,83 [1,39; 5,77];0,0042 21,56 [8,2; 34,92];0,0016
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0403)</b>					
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	3 (18,8)	17	5 (29,4)	0,97 [0,10; 8,98];0,9798 0,98 [0,19; 5,11];0,9787 -0,55 [-40,54; 39,44];0,9784
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	42 (30,7)	141	19 (13,5)	2,8 [1,51; 5,19];0,0008 2,25 [1,37; 3,7];0,0013 17,4 [7,52; 27,29];0,0006
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio					

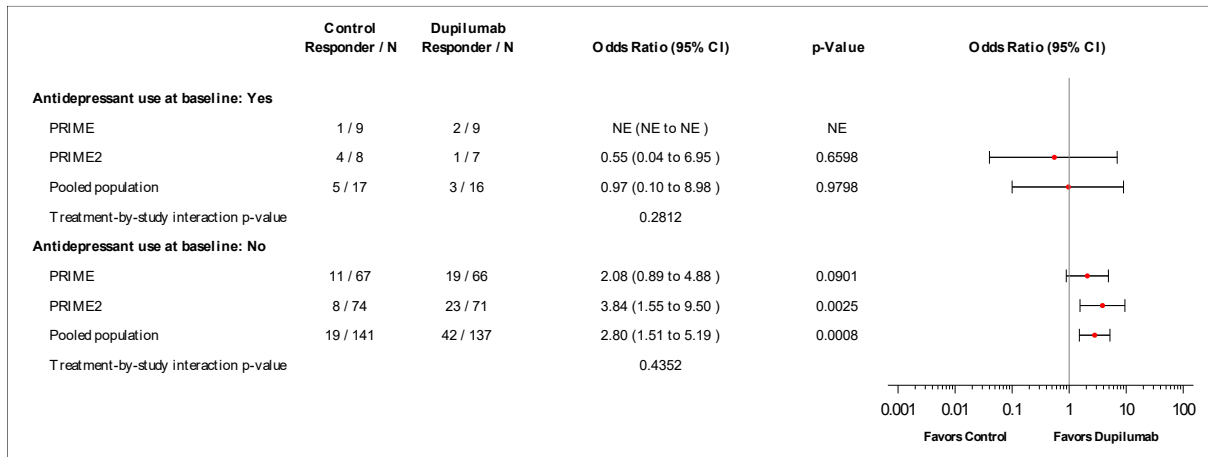


Abbildung 4-194: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

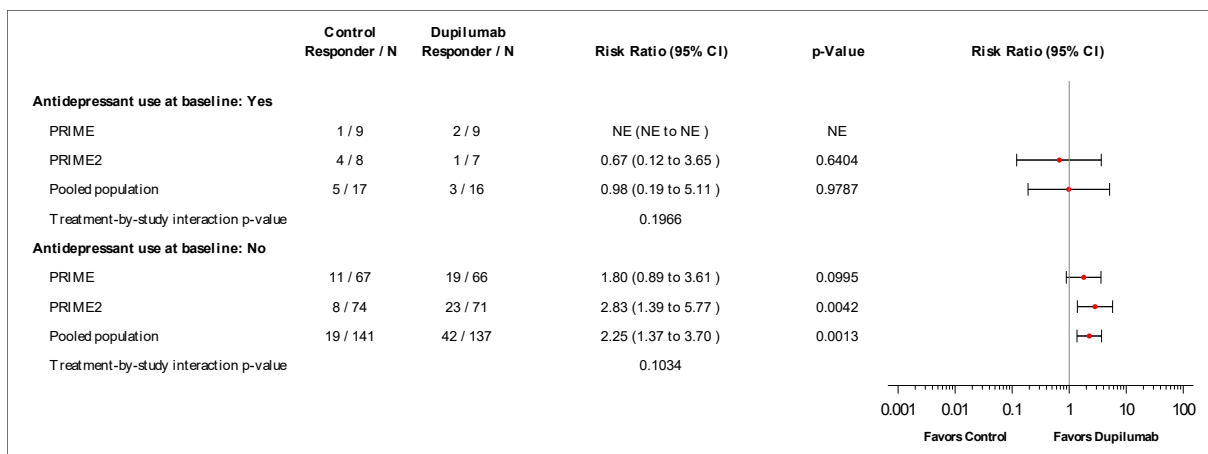


Abbildung 4-195: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline



#### 4.3.1.3.2.11.14 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von $\geq 4,5$ Punkten zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-132: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie $\pm$ Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0038)</b>					
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	14 (87,5)	17	13 (76,5)	1,29 [0,05; 32,17];0,8892 1,02 [0,78; 1,34];0,8608 2,21 [-25,54; 29,96];0,876
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	112 (81,8)	141	58 (41,1)	6,81 [3,75; 12,34];<0,0001 2,00 [1,61; 2,48];<0,0001 41,41 [30,89; 51,93];<0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

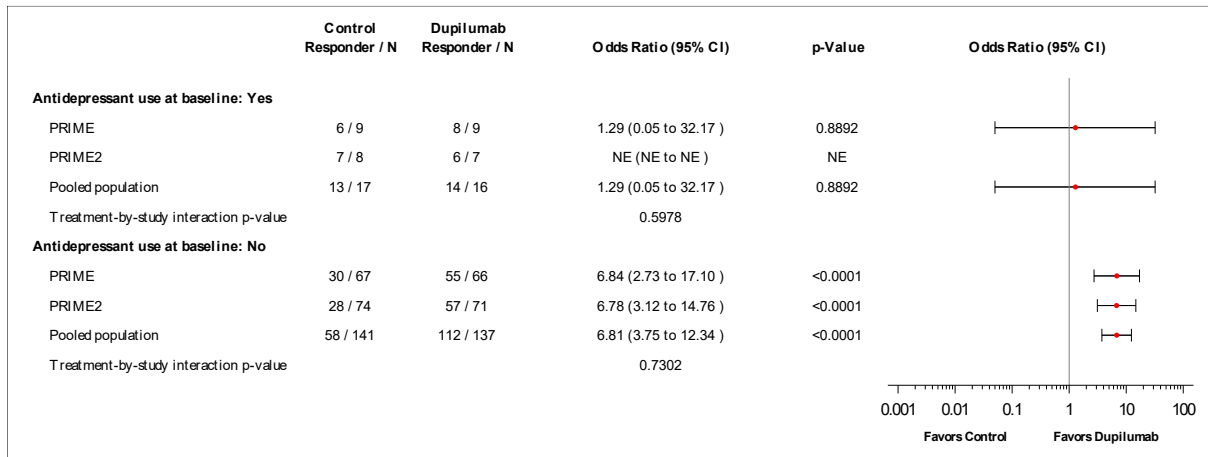


Abbildung 4-196: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Odds Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

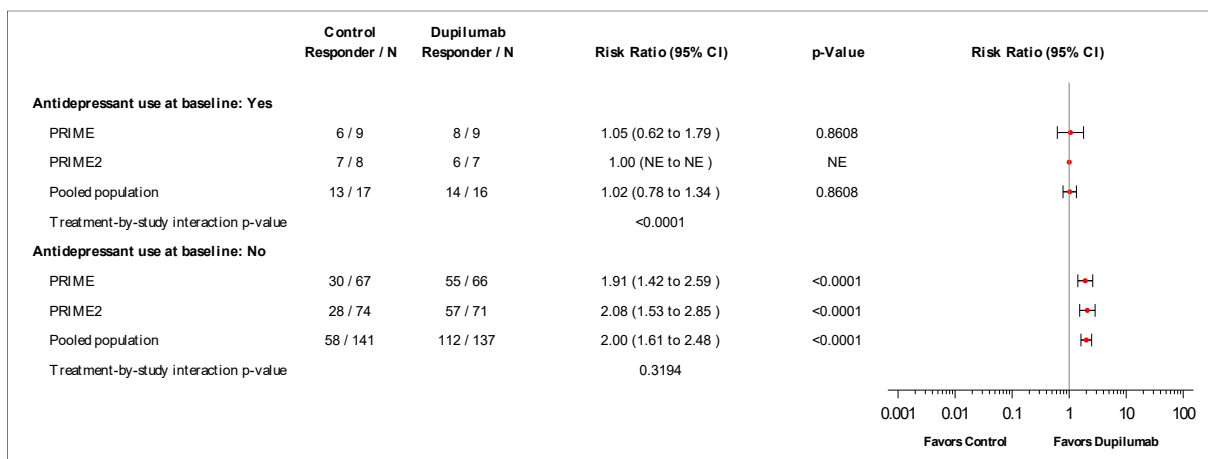


Abbildung 4-197: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (*Risk Ratio*) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

#### 4.3.1.3.2.11.15 Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Tabelle 4-133: Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 zu Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup> RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>PRIME2 (Interaktionsterm p = 0,0377)</b>					
Antidepressiva- Behandlung: Ja	7	1 (14,3)	8	2 (25)	NE [NE; NE];NE NE [NE; NE]; NE -29,63 [-68,55; 9,29];0,1356
Antidepressiva- Behandlung: Nein	71	16 (22,5)	74	2 (2,7)	23,41 [2,67; 205,44];0,0002 19,67 [1,93; 200,27];0,0119 20,32 [10,32; 30,33]; <0,0001
Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Alle Daten wurden für die Auswertung berücksichtigt. Das gilt auch für erfasste Daten nach Studienabbruch und/oder Einnahme von verbotener Medikation oder Notfalltherapie. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als non-Responder gewertet.					
a: Berechnet mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf allgemeine Assoziation zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe, adjustiert für die Faktoren atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region und Studienindikator (PRIME oder PRIME2).					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; MH: Mantel-Haenszel; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>					

**4.3.1.3.2.11.16 Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline**

Tabelle 4-134: Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) <sup>a</sup>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<b>Gepoolte Population (Interaktionsterm p = 0,0408)</b>												
Antidepressiva-Behandlung: Ja	16	15,81 (6,53)	15	5,53 (4,98)	-8,87 (1,81)	17	15,12 (6,85)	15	4,20 (3,51)	-8,55 (2,01)	-0,33 [-3,49; 2,84] 0,8396	-0,08 [-0,85; 0,69]
Antidepressiva-Behandlung: Nein	137	18,24 (6,75)	134	5,98 (5,59)	-12,06 (0,57)	139	17,24 (7,28)	111	10,54 (8,01)	-6,47 (0,6)	-5,59 [-7,13; -4,04] <0,0001	-0,93 [-1,18; -0,67]
<p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe, atopische Vorgeschichte (atopisch oder nicht-atopisch), TCS/TCI-Behandlung (Ja oder nein), Region, und Studienindikator (PRIME oder PRIME2) als Kovariablen. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert / adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

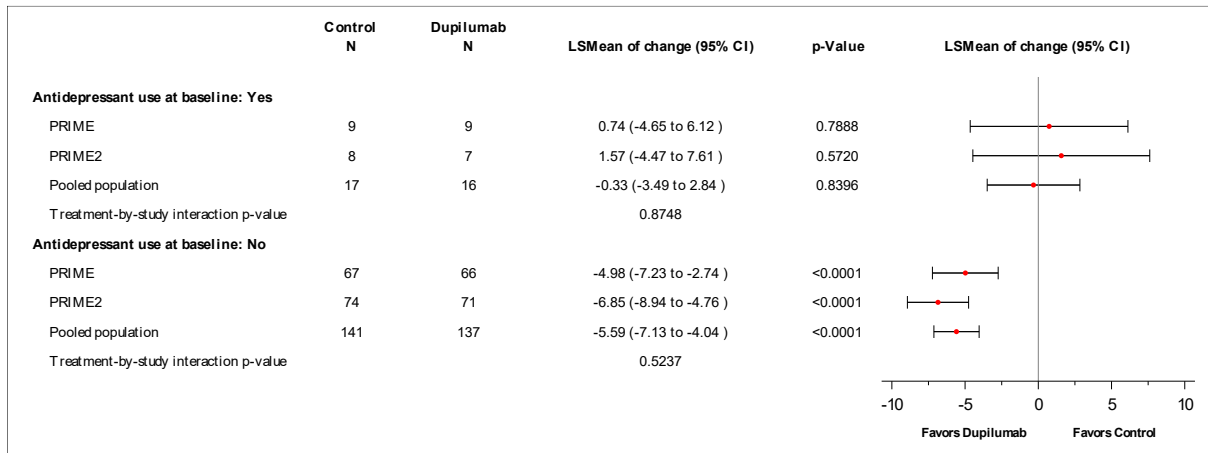


Abbildung 4-198: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Mittelwertdifferenz) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

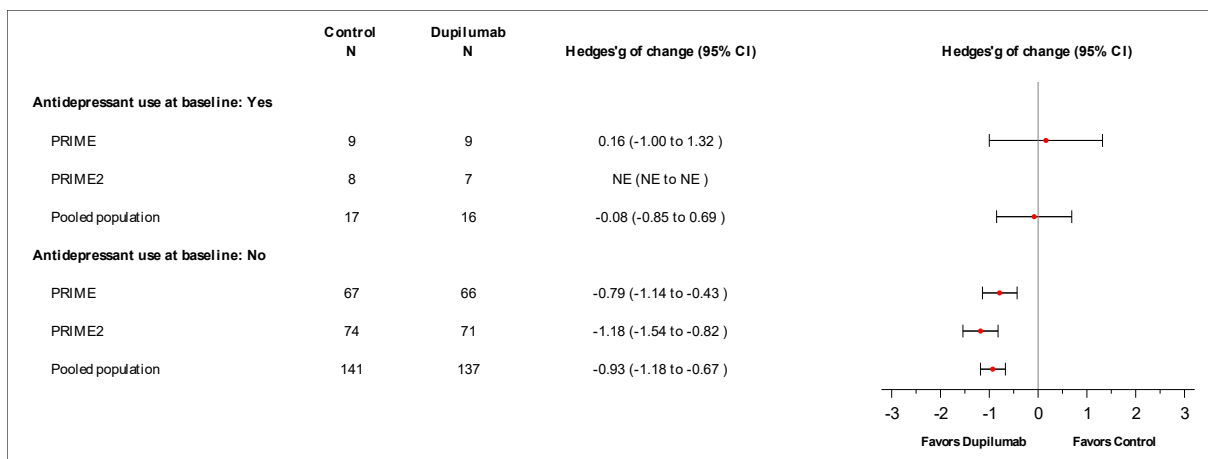


Abbildung 4-199: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert in den Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24; Dupilumab vs. Kontrolle (Hedges' g) – Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline

#### 4.3.1.3.2.11.17 **Fazit Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline**

Für das Subgruppenmerkmal Antidepressiva-Behandlung zu Baseline zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS (PRIME2 und gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Skin-Pain-NRS* (PRIME2), den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 1,5$  Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* (PRIME2 und gepoolte Population), der Veränderung der *Sleep-Quality-NRS* gegenüber dem Ausgangswert (PRIME2 und gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1) (PRIME2), den Anteil der Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2 (PRIME2), den Anteil der Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS (PRIME2 und gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS (PRIME2), der Veränderung der Anzahl der Läsionen in einem repräsentativen Bereich des Körpers in Item 4 des PAS (PRIME2 und gepoolte Population), der Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert (gepoolte Population), dem Anteil der Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 1 oder 0 (PRIME2), der Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert (PRIME2), den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von  $\geq 3,15$  Punkten in der HADS-D (PRIME2 und gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten (gepoolte Population), den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 1 oder 0 (PRIME2) und die die Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert (gepoolte Population).

Dies betrifft lediglich die Studie PRIME2 und die gepoolte Population. In der Studie PRIME treten keine Interaktions-p-Werte von  $< 0,05$  für die Subgruppe Antidepressiva-Behandlung auf. In der Studie PRIME2 zeigen sich für die Patienten mit Antidepressiva-Behandlung zu Baseline entgegengesetzte Effekte (Vorteil für die Kontrolle) zur Gesamtpopulation und den Patienten ohne Antidepressiva-Behandlung, welche jedoch für keinen der Endpunkte statistisch signifikant sind. Insgesamt handelt es sich um nur sehr wenige Patienten mit einer Antidepressiva-Behandlung zu Baseline, sodass abschließend keine verlässlichen Aussagen getroffen werden können. Die Ergebnisse für diese Subgruppe sind somit nicht interpretierbar.

#### 4.3.1.3.2.12 **Fazit der Subgruppenanalysen**

Zusammenfassend ergeben sich bezogen auf die Gesamtzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Ebene der IPD-Meta-Analyse sowie der Einzelstudien (PRIME und PRIME2) wenige Interaktionstests mit einem p-Wert  $< 0,05$ . Bei Subgruppenmerkmalen mit signifikanter Interaktion zeigen lediglich einzelne Endpunkte Hinweise für eine mögliche Effektmodifikation. Diese sind jedoch nicht konsistent über alle Auswertungen zu dem jeweiligen Endpunkt zu beobachten. Zudem lassen sich Hinweise auf Effektmodifikationen nicht konsistent in den Studien PRIME und PRIME2 bzw. der IPD-Meta-Analyse beobachten.

Insbesondere bei Subgruppenanalysen von Merkmalen, die als Stratifizierungsfaktoren in den Studien PRIME und PRIME2 berücksichtigt wurden (atopische Vorgeschichte, stabile TCS/TCI-Behandlung, Länder/Territorium) wird zwar von einem kausalen Zusammenhang

zwischen dem Stratifizierungsfaktor bzw. der Subgruppe und einer möglichen statistisch signifikanten Interaktion ausgegangen, dieser ist aber vernachlässigbar, wenn nur vereinzelt signifikante Interaktionstests beobachtet wurden. Im Falle einer beobachteten Effektmodifikation ist für die Hauptanalyse somit trotzdem von einer unverzerrten Schätzung auszugehen, da die Subgruppe als möglicher Effektmodifikator mit Hilfe des Stratifizierungsfaktors berücksichtigt wurde.

Für die Subgruppe Antidepressiva-Behandlung zu Baseline ergeben sich einige Interaktionstests mit einem p-Wert  $< 0,05$ , allerdings nur in der Studie PRIME2 und daraus resultierend der gepoolten Population. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten, welche Antidepressiva erhielten, kann für diese Subgruppe abschließend keine verlässlichen Aussagen getroffen werden.

Für die weiteren betrachteten Subgruppen liegt keine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale vor, die durch statistische signifikante Interaktionstests auffallen. Die statistisch signifikanten Interaktionen treten dabei nicht in allen Endpunkten und allen Auswertungen sowie nicht in beiden Studien bzw. der IPD-Meta-Analyse auf, sodass insgesamt bei allen Subgruppen und Endpunkten nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen wird. In Abschnitt 4.4 wird der Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT somit für die gesamte Zielpopulation abgeleitet.

#### 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).

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereinträge	Publikationen
PRIME	[60, 61]	[54-56]	-
PRIME2	[62, 63]	[57-59]	-

#### 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 4-135: 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 4-136: 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 4-137: 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 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-139: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-140: 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 4-141: 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 4-142: 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 4-143: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4-144: 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 4-145: 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.*

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht

kommen, beruht auf der gepoolten Population der beiden Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24. Bei PRIME und PRIME2 handelt es sich um die ersten randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien für das Krankheitsbild der Prurigo nodularis.

Damit liegen mit den PRIME-Studien die ersten qualitativ hochwertigen Studien im Anwendungsgebiet mit einem Evidenzgrad 1b vor. Darüber hinaus weisen die Studien auf Studienebene sowie auch durchgängig auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet, die mit für das Anwendungsgebiet validierten Instrumenten untersucht wurden. Die erhobenen Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Wie auch auf Studienebene lässt sich auf Endpunktebene durchgängig ein niedriges Verzerrungspotential feststellen.

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden in einer IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a. Bei hoher Aussagekraft der zusammengefassten Studien ist bei Vorliegen homogener Ergebnisse und statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen [19].

#### **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.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Patientenrelevanten Endpunkte der Studien PRIME und PRIME 2 sowie der gepoolten Population aus PRIME und PRIME2 zusammengefasst und für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens angegeben. Das Ausmaß wird jeweils auf Basis des RR für binäre Endpunkte, des HR für Ereigniszeitanalysen und des Hedges' g für kontinuierliche Analysen anhand der in Abschnitt 3.3.3 des IQWiG Methodenpapiers (Version 6.1) [19] genannten Schwellenwerte für die Ausmaßbestimmung bestimmt. Hierbei muss das Konfidenzintervall des jeweiligen Effektschätzers den entsprechenden Schwellenwert nicht mit einschließen, um die dazugehörige Ausmaßkategorie zu erreichen. Es handelt sich bei den in PRIME und PRIME2 erhobenen Symptomen in der Kategorie Morbidität um schwerwiegende Symptome, daher werden entsprechend im Abschnitt Morbidität die Schwellenwerte für schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen. Falls für einen Endpunkt sowohl Responderanalysen (binäre Auswertung) als auch kontinuierliche Analysen vorliegen, werden zur Ableitung des Gesamtzusatznutzens dieses Endpunktes bevorzugt die Responderanalysen herangezogen.

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

Tabelle 4-146: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte zu Woche 24 und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
<b>Morbidität</b>					
WI-NRS					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	OR RR RD	5,33 [2,45; 11,63]; <0,0001 2,77 [1,71; 4,48]; <0,0001 41,00 [25,41; 56,60]; <0,0001	10,04 [4,13; 24,42]; <0,0001 3,51 [2,13; 5,80]; <0,0001 45,58 [32,13; 59,03]; <0,0001	7,04 [3,91; 12,68]; <0,0001 3,11 [2,20; 4,40]; <0,0001 43,37 [33,11; 53,63]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Zeit bis zur Verbesserung von $\geq 4$ Punkten in der WI-NRS	HR	2,53 [1,57; 4,08]; 0,0001	2,06 [1,29; 3,29]; 0,0024	2,24 [1,61; 3,12]; <0,0001	
Veränderung der WI-NRS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,89 [-2,72; -1,05]; <0,0001 -0,75 [-1,08; -0,42]	-1,90 [-2,74; -1,06]; <0,0001 -0,74 [-1,06; -0,41]	-1,74 [-2,35; -1,13]; <0,0001 -0,68 [-0,92; -0,44]	
<i>Skin-Pain-NRS</i>					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Skin-Pain-NRS</i>	OR RR RD	4,81 [2,08; 11,13]; <0,0001 1,62 [1,25; 2,09]; 0,0002 31,61 [16,90; 46,33]; <0,0001	5,08 [2,44; 10,55]; <0,0001 2,13 [1,51; 3,00]; <0,0001 39,03 [24,08; 53,98]; <0,0001	4,96 [2,86; 8,61]; <0,0001 1,83 [1,49; 2,26]; <0,0001 35,45 [24,92; 45,97]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung der <i>Skin-Pain-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,74 [-2,60; -0,87]; <0,0001 -0,66 [-0,99; -0,33]	-1,62 [-2,44; -0,80]; 0,0001 -0,65 [-0,98; -0,32]	-1,50 [-2,11; -0,89]; <0,0001 -0,58 [-0,82; -0,35]	
<i>Sleep-Quality-NRS</i>					
Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der <i>Sleep-Quality-NRS</i>	OR RR RD	4,06 [1,94; 8,51]; <0,0001 2,12 [1,41; 3,19]; 0,0003 33,27 [17,65; 48,88]; <0,0001	2,30 [1,19; 4,45]; 0,0098 1,73 [1,11; 2,70]; 0,0157 21,30 [5,12; 37,47]; 0,0099	2,97 [1,82; 4,85]; <0,0001 1,92 [1,42; 2,60]; <0,0001 27,08 [15,77; 38,39]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung der <i>Sleep-Quality-NRS</i> gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	1,02 [0,36; 1,68]; 0,0023 0,51 [0,18; 0,84]	0,30 [-0,48; 1,08]; 0,4504 0,13 [-0,20; 0,45]	0,54 [0,02; 1,06]; 0,0424 0,24 [0,01; 0,48]	
EQ-5D-VAS					
Patienten mit einer	OR	3,53 [1,51; 8,26]; 0,0022	2,43 [1,21; 4,90]; 0,0117	2,85 [1,66; 4,87]; <0,0001	Zusatznutzen:

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
Verbesserung von ≥ 15 Punkten in der EQ-5D-VAS	RR RD	2,50 [1,30; 4,82]; 0,0060 23,29 [8,94; 37,64]; 0,0015	1,75 [1,12; 2,73]; 0,0139 20,20 [4,91; 35,49]; 0,0096	2,01 [1,39; 2,92]; 0,0002 21,69 [11,18; 32,21]; <0,0001	Ausmaß erheblich
Veränderung der EQ-5D-VAS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	8,33 [3,10; 13,56]; 0,0018 0,53 [0,20; 0,87]	8,95 [3,16; 14,75]; 0,0025 0,53 [0,19; 0,87]	7,69 [3,88; 11,51]; <0,0001 0,48 [0,24; 0,72]	
PGIC					
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ (0)	OR	5,90 [2,59; 13,42]; <0,0001	5,88 [2,67; 12,94]; <0,0001	5,89 [3,33; 10,41]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	2,59 [1,67; 4,00]; <0,0001	3,27 [1,86; 5,74]; <0,0001	2,86 [2,02; 4,05]; <0,0001	
	RD	40,13 [25,30; 54,97]; <0,0001	36,51 [22,38; 50,65]; <0,0001	38,26 [28,02; 48,50]; <0,0001	
Patienten mit PGIC „sehr viel besser“ oder „besser“ (0 oder 1)	OR	18,74 [6,19; 56,71]; <0,0001	7,18 [3,39; 15,17]; <0,0001	10,11 [5,47; 18,69]; <0,0001	
	RR	2,25 [1,66; 3,04]; <0,0001	2,32 [1,66; 3,24]; <0,0001	2,28 [1,82; 2,86]; <0,0001	
	RD	48,04 [35,11; 60,97]; <0,0001	45,96 [31,63; 60,28]; <0,0001	46,96 [37,28; 56,65]; <0,0001	
Patienten mit PGIC „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“ (5 oder 6)	OR	0,05 [0,01; 0,45]; <0,0001	0,07 [0,02; 0,27]; <0,0001	0,06 [0,02; 0,20]; <0,0001	
	RR	0,05 [0,01; 0,36]; 0,0028	0,11 [0,03; 0,37]; 0,0004	0,08 [0,03; 0,23]; <0,0001	
	RD	-27,66 [-38,97; -16,35]; <0,0001	-30,14 [-41,64; -18,65]; <0,0001	-28,94 [-37,02; -20,87]; <0,0001	
PGIC zu Woche 24	MWD Hedges' g	-1,70 [-2,19; -1,21]; <0,0001 -1,14 [-1,46; -0,81]	-1,32 [-1,82; -0,82] <0,0001 -0,87 [-1,21; -0,54]	-1,33 [-1,67; -0,99]; <0,0001 -0,92 [-1,15; -0,68]	
PGIS					
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1	OR	NE [NE; NE]; NE	6,20 [1,43; 26,81]; 0,0094	11,89 [3,04; 46,50]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	12,81 [1,75; 93,72]; 0,0120	5,06 [1,32; 19,49]; 0,0183	7,18 [2,40; 21,52]; 0,0004	
	RD	14,89 [6,50; 23,28]; 0,0005	12,72 [3,54; 21,90]; 0,0066	13,77 [7,52; 20,01]; <0,0001	
Patienten mit Erreichen eines PGIS von 1 oder 2	OR	3,87 [1,83; 8,16]; <0,0001	5,99 [2,86; 12,51]; <0,0001	4,82 [2,85; 8,15]; <0,0001	
	RR	1,95 [1,36; 2,80]; 0,0003	2,90 [1,85; 4,57]; <0,0001	2,35 [1,76; 3,12]; <0,0001	
	RD	33,37 [17,41; 49,34]; <0,0001	44,27 [29,33; 59,20]; <0,0001	39,01 [28,06; 49,95]; <0,0001	
Veränderung des PGIS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,75 [-0,99; -0,50]; <0,0001 -1,01 [-1,35; -0,68]	-0,74 [-1,03; -0,44]; <0,0001 -0,85 [-1,19; -0,51]	-0,71 [-0,90; -0,52]; <0,0001 -0,88 [-1,12; -0,65]	
PAS					
Patienten mit ≥75 % abgeheilte	OR	7,28 [3,18; 16,71]; <0,0001	5,97 [2,78; 12,81]; <0,0001	6,53 [3,72; 11,45]; <0,0001	Zusatznutzen:

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
Läsionen im Item 5b des PAS	RR RD	3,24 [1,91; 5,49]; <0,0001 42,48 [27,64; 57,31]; <0,0001	2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,66 [27,93; 57,40]; <0,0001	3,07 [2,16; 4,36]; <0,0001 42,57 [32,11; 53,03]; <0,0001	Ausmaß erheblich
Patienten mit 100 % abgeheilten Läsionen im Item 5b des PAS	OR RR RD	6,87 [1,33; 35,42]; 0,0108 6,03 [1,24; 29,34]; 0,0260 12,95 [3,56; 22,33]; 0,0069	7,75 [1,77; 34,04]; 0,0021 7,31 [1,57; 33,98]; 0,0112 16,41 [6,48; 26,33]; 0,0012	7,35 [2,45; 22,04]; <0,0001 6,69 [2,22; 20,17]; 0,0007 14,74 [7,88; 21,59]; <0,0001	
Veränderung des Item 4 des PAS gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-8,65 [-13,90; -3,39]; 0,0013 -0,54 [-0,87; -0,21]	-12,07 [-16,27; -7,87]; <0,0001 -0,95 [-1,28; -0,62]	-9,73 [-13,11; -6,35]; <0,0001 -0,68 [-0,92; -0,44]	
IGA-PN-S					
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-S von 0 oder 1	OR RR RD	3,71 [1,69; 8,11]; 0,0008 2,32 [1,36; 3,95]; 0,0019 27,18 [12,13; 42,22]; 0,0004	4,58 [2,14; 9,77]; <0,0001 3,04 [1,69; 5,46]; 0,0002 32,86 [18,22; 47,51]; <0,0001	4,14 [2,40; 7,13]; <0,0001 2,65 [1,78; 3,93]; <0,0001 30,12 [19,61; 40,62]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung des IGA-PN-S gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,86 [-1,21; -0,51]; <0,0001 -0,82 [-1,15; -0,49]	-0,94 [-1,29; -0,60]; <0,0001 -0,94 [-1,28; -0,60]	-0,86 [-1,11; -0,62]; <0,0001 -0,83 [-1,07; -0,59]	
IGA-PN-A					
Patienten mit Erreichen eines IGA-PN-A von 0 oder 1	OR RR RD	7,49 [3,21; 17,48]; <0,0001 2,93 [1,83; 4,69]; <0,0001 42,63 [28,11; 57,15]; <0,0001	5,67 [2,63; 12,20]; <0,0001 3,27 [1,88; 5,69]; <0,0001 38,98 [24,36; 53,59]; <0,0001	6,44 [3,65; 11,37]; <0,0001 3,08 [2,15; 4,42]; <0,0001 40,74 [30,43; 51,05]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Veränderung des IGA-PN-A gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,16 [-1,51; -0,80]; <0,0001 -1,07 [-1,40; -0,74]	-0,97 [-1,34; -0,60]; <0,0001 -0,89 [-1,23; -0,55]	-1,01 [-1,27; -0,75]; <0,0001 -0,93 [-1,17; -0,69]	
HADS					
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 3,15 Punkten in der HADS-A	OR RR RD	2,98 [1,31; 6,81]; 0,0104 2,02 [1,17; 3,50]; 0,0121 20,05 [5,81; 34,28]; 0,0058	3,08 [1,50; 6,35]; 0,0016 2,13 [1,31; 3,47]; 0,0025 25,14 [10,11; 40,16]; 0,0010	3,04 [1,76; 5,23]; <0,0001 2,08 [1,44; 3,00]; <0,0001 22,68 [12,30; 33,06]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 3,15 Punkten in der HADS-D	OR RR RD	2,17 [0,93; 5,06]; 0,0720 1,86 [0,93; 3,74]; 0,0807 12,96 [-0,77; 26,69]; 0,0644	3,08 [1,33; 7,13]; 0,0064 2,38 [1,25; 4,52]; 0,0083 19,43 [5,97; 32,90]; 0,0047	2,60 [1,44; 4,71]; 0,0013 2,12 [1,32; 3,40]; 0,0018 16,31 [6,68; 25,93]; 0,0009	

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 6,3 Punkten im HADS Gesamtscore	OR RR RD	2,73 [1,15; 6,51]; 0,0235 1,90 [1,09; 3,32]; 0,0234 16,76 [3,15; 30,37]; 0,0158	2,87 [1,30; 6,37]; 0,0069 2,17 [1,20; 3,93]; 0,0102 19,74 [5,75; 33,72]; 0,0057	2,81 [1,56; 5,05]; 0,0004 2,04 [1,36; 3,06]; 0,0006 18,30 [8,53; 28,07]; 0,0002	
Veränderung der HADS-A gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-1,25 [-2,39; -0,12]; 0,0303 -0,37 [-0,7; -0,03]	-1,52 [-2,67; -0,36]; 0,0105 -0,44 [-0,78; -0,10]	-1,26 [-2,08; -0,44]; 0,0026 -0,36 [-0,60; -0,13]	
Veränderung der HADS-D gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-0,93 [-1,95; 0,09]; 0,0731 -0,30 [-0,63; 0,03]	-1,94 [-2,92; -0,96]; 0,0001 -0,67 [-1,01; -0,33]	-1,33 [-2,07; -0,60]; 0,0004 -0,43 [-0,67; -0,20]	
Veränderung des HADS Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-2,22 [-4,17; -0,26]; 0,0266 -0,37 [-0,70; -0,04]	-3,47 [-5,35; -1,60]; 0,0003 -0,62 [-0,96; -0,29]	-2,61 [-4,01; -1,21]; 0,0003 -0,44 [-0,68; -0,20]	
<b>Lebensqualität</b>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels DLQI					
Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von ≥ 4,5 Punkten	OR RR RD	6,10 [2,55; 14,60]; <0,0001 1,81 [1,37; 2,38]; <0,0001 37,54 [23,02; 52,06]; <0,0001	6,78 [3,12; 14,76]; <0,0001 1,95 [1,47; 2,58]; <0,0001 40,38 [26,34; 54,42]; <0,0001	6,44 [3,59; 11,55]; <0,0001 1,88 [1,54; 2,29]; <0,0001 39,01 [28,91; 49,10]; <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1	OR RR RD	1,71 [0,74; 3,96]; 0,2086 1,52 [0,78; 2,96]; 0,2188 9,02 [-4,74; 22,79]; 0,1989	8,28 [1,92; 35,60]; 0,0010 7,80 [1,68; 36,20]; 0,0088 17,68 [7,52; 27,83]; 0,0006	2,83 [1,40; 5,69]; 0,0024 2,39 [1,31; 4,34]; 0,0043 13,50 [5,00; 22,00]; 0,0019	
Veränderung des DLQI gegenüber dem Ausgangswert	MWD Hedges' g	-4,54 [-6,63; -2,44]; <0,0001 -0,72 [-1,06; -0,39]	-6,04 [-8,00; -4,09]; <0,0001 -1,05 [-1,39; -0,71]	-4,90 [-6,34; -3,46]; <0,0001 -0,82 [-1,06; -0,58]	
<b>Sicherheit</b>					
Todesfälle			-		Kein größerer oder geringerer Nutzen
Gesamtraten UE					



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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
UE	OR RR RD	1,44 [0,72; 2,86]; 0,3013 1,13 [0,90; 1,42]; 0,3024 8,00 [-7,16; 23,16]; 0,2987	1,17 [0,62; 2,21]; 0,6341 1,06 [0,82; 1,38]; 0,6338 3,72 [-11,67; 19,11]; 0,6336	1,28 [0,81; 2,05]; 0,2915 1,10 [0,93; 1,31]; 0,2742 5,89 [-4,87; 16,64]; 0,2821	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwerwiegende UE	OR RR RD	0,60 [0,18; 1,94]; 0,3894 0,63 [0,21; 1,84]; 0,3909 -4,00 [-13,06; 5,06]; 0,3842	0,52 [0,09; 2,96]; 0,4590 0,53 [0,10; 2,86]; 0,4602 -2,28 [-8,19; 3,63]; 0,4469	0,57 [0,22; 1,51]; 0,2579 0,60 [0,24; 1,47]; 0,2608 -2,80 [-7,79; 2,19]; 0,2698	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwere UE	OR RR RD	0,48 [0,11; 2,02]; 0,3131 0,50 [0,13; 1,95]; 0,3153 -4,00 [-11,64; 3,64]; 0,3023	0,70 [0,11; 4,38]; 0,7035 0,71 [0,12; 4,19]; 0,7037 -1,06 [-6,50; 4,38]; 0,7005	0,55 [0,18; 1,70]; 0,2989 0,57 [0,19; 1,66]; 0,2982 -2,09 [-6,62; 2,45]; 0,3655	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Nicht-schwere UE	OR RR RD	1,41 [0,72; 2,75]; 0,3135 1,14 [0,88; 1,46]; 0,3148 8,00 [-7,56; 23,56]; 0,3111	1,21 [0,65; 2,29]; 0,5448 1,09 [0,83; 1,44]; 0,5445 4,78 [-10,75; 20,32]; 0,5440	1,30 [0,82; 2,06]; 0,2567 1,12 [0,93; 1,34]; 0,2478 6,39 [-4,56; 17,33]; 0,2519	Kein größerer oder geringerer Nutzen
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	OR RR RD	0,13* [0,01; 1,29]; 0,0812 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	0,14* [0,00; 7,26]; 0,3325 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	0,14* [0,02; 0,98]; 0,0480 NE [NE; NE]; NE -3,28 [-26,29; 19,74]; 0,7796	Kein größerer oder geringerer Nutzen
AESI					
Jegliches AESI	OR RR RD	0,14* [0,00; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,90 [-4,78; 2,98]; 0,6475	Kein größerer oder geringerer Nutzen
AESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch bestätigt)	OR RR RD	0,14* [0; 6,82]; 0,3173 NE [NE; NE]; NE NE [NE; NE]; NE	1,07 [0,06; 17,72]; 0,9643 1,06 [0,07; 17,09]; 0,9643 0,08 [-3,42; 3,58]; 0,9644	0,53* [0,05; 5,12]; 0,5815 0,52 [0,05; 5,76]; 0,5951 -0,90 [-4,78; 2,98]; 0,6475	Kein größerer oder geringerer Nutzen
UE nach SOC und PT					

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert				Zusatznutzen
		PRIME	PRIME2	Gepoolte Population	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR RR RD	-	3,05 [0,77; 12,09]; 0,1112 2,84 [0,77; 10,42]; 0,1148 6,73 [-1,27; 14,73]; 0,0984	1,89 [0,77; 4,66] 0,1670 1,81 [0,78; 4,20] 0,1691 4,29 [-1,50; 10,08] 0,1462	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR RR RD	0,76 [0,37; 1,58]; 0,4619 0,82 [0,48; 1,40]; 0,4629 -5,33 [-19,58; 8,91]; 0,4605	1,76 [0,84; 3,68]; 0,1335 1,53 [0,87; 2,68]; 0,1361 10,36 [-3,09; 23,81]; 0,1302	1,15 [0,69; 1,93]; 0,5819 1,11 [0,76; 1,63]; 0,5970 2,97 [-6,82; 12,76]; 0,5508	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	OR RR RD	1,91 [0,60; 6,05]; 0,2696 1,80 [0,63; 5,16]; 0,2722 5,33 [-4,01; 14,68]; 0,2614	0,56 [0,18; 1,78]; 0,3255 0,59 [0,21; 1,70]; 0,3278 -4,48 [-13,27; 4,31]; 0,3154	1,04 [0,47; 2,26]; 0,9305 1,03 [0,51; 2,10]; 0,9271 0,17 [-6,49; 6,82]; 0,9604	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	OR RR RD	2,12 [0,60; 7,44]; 0,2392 2,00 [0,62; 6,42]; 0,2421 5,33 [-3,38; 14,05]; 0,2283	-	2,04 [0,83; 4,97]; 0,1183 1,93 [0,84; 4,44]; 0,1200 4,73 [-1,15; 10,62]; 0,1147	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Untersuchungen		-	-	1,28 [0,51; 3,20]; 0,5936 1,26 [0,54; 2,97]; 0,5945 1,55 [-3,98; 7,08]; 0,5818	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		-	-	0,78 [0,33; 1,83]; 0,5613 0,79 [0,36; 1,75]; 0,5636 -1,80 [-7,59; 3,99]; 0,5413	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR RR RD	1,49 [0,53; 4,20]; 0,4431 1,43 [0,57; 3,58]; 0,4442 4,00 [-6,21; 14,21]; 0,4400	1,07 [0,40; 2,89]; 0,8875 1,06 [0,44; 2,56]; 0,8875 0,71 [-9,23; 10,65]; 0,8876	1,26 [0,62; 2,56]; 0,5231 1,23 [0,65; 2,30]; 0,5234 2,32 [-4,80; 9,45]; 0,5216	Kein größerer oder geringerer Nutzen

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie vs. Kontrollgruppe + Hintergrundtherapie ± Notfalltherapie [95 %-KI], p-Wert			Zusatznutzen	
		PRIME	PRIME2		Gepoolte Population
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR RR RD	1,19 [0,52; 2,73]; 0,6760 1,15 [0,59; 2,27]; 0,6762 2,67 [-9,90; 15,23]; 0,6756	0,97 [0,40; 2,37]; 0,9503 0,98 [0,46; 2,09]; 0,9503 -0,35 [-11,37; 10,67]; 0,9503	1,20 [0,64; 2,25]; 0,5621 1,17 [0,69; 1,99]; 0,5520 2,07 [-5,96; 10,10]; 0,6125	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<p>*Peto-Odds Ratio</p> <p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i>; EQ-5D: <i>Euro Quality of Life 5D</i>; VAS: Visuelle Analogskala; HADS: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>; HADS-A.: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Angst; HADS-D: <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> für Depressionen; IGA: <i>Investigator Global Assessment</i>; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht evaluierbar NRS: <i>Numerical Rating Scale</i>; PAS: <i>Prurigo Activity Score</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; R: Risk Ratio; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; HR: <i>Hazard Ratio</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte Ereignisse; WI-NRS: <i>Worst-Itch Numerical-Rating-Scale</i></p>					

Der Zusatznutzen von Dupilumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Dabei handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Mortalität wurde in den Studien PRIME und PRIME2 als Teil der Sicherheit erhoben. Da in beiden Studien keine Todesfälle auftraten, lässt sich für die Mortalität weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Dupilumab nachweisen. Die folgende Darstellung betrachtet den Zusatznutzen von Dupilumab in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

### **Zusatznutzen von Dupilumab in der Kategorie Morbidität**

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Therapie mit Dupilumab. Ein Zusatznutzen für die Therapie mit Dupilumab ergibt sich für alle in den Studien untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

Für den Pruritus, erhoben mittel **WI-NRS**, zeigt sich für die gepoolte Population zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung in der WI-NRS von  $\geq 4$  Punkten im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hierbei um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Auch für die Zeit bis zur Verbesserung von  $\geq 4$  Punkten in der WI-NRS besteht ein *erheblicher* Vorteil für Dupilumab. Die mediane Ereigniszeit wird im Dupilumab-Arm nach 14 Wochen erreicht, 66,0 % der Patienten erreichten das Ereignis. Im Kontrollarm wird der Median bis zur Woche 24 nicht erreicht; lediglich bei 34,2 % der Patienten trat eine solche Verbesserung auf. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit mittlerer Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline (*beträchtlicher* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die Reduktion des Pruritus, erhoben mittels WI-NRS, ein *erheblicher* Zusatznutzen für Dupilumab.

Für den Hautschmerz, erhoben mittels **Skin-Pain-NRS**, zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung in der *Skin-Pain-NRS* von  $\geq 1,5$  Punkten im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hierbei um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit mittlerer Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline (*beträchtlicher* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die Verbesserung des Hautschmerzes, erhoben mittels *Skin-Pain-NRS*, ein *erheblicher* Zusatznutzen für Dupilumab.

Für die Schlafqualität, erhoben mittels **Sleep-Quality-NRS**, zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung in der *Sleep-Quality-NRS* von  $\geq 1,5$  Punkten im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hierbei um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Des Weiteren ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline. Insgesamt ergibt sich auf Basis der

Responderanalysen für die Verbesserung der Schlafqualität, erhoben mittels *Sleep-Quality-NRS*, ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

Für den Gesundheitszustand, erhoben mittels **EQ-5D-VAS**, zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung in der EQ-5D-VAS von  $\geq 15$  Punkten im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hierbei um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Gestützt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit kleiner Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline (*geringer* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die Verbesserung des Gesundheitszustandes, erhoben mittels EQ-5D-VAS, auf Basis der Responderanalysen ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

Für die vom Patienten wahrgenommene Veränderung der Schwere der Erkrankung seit Studienbeginn, erhoben mittels **PGIC**, zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem PGIC von „sehr viel besser“ sowie auch ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem PGIC von „sehr viel besser“ oder „besser“ im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich in beiden Fällen um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Für eine Verschlechterung, das Erreichen eines PGIC von „sehr viel schlechter“ oder „schlechter“, zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter erheblicher Vorteil für Dupilumab. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit großer Effektstärke von Dupilumab zu Woche 24 (*erheblicher* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die Patienteneinschätzung der Veränderung der Erkrankung seit Studienbeginn, erhoben mittels PGIC, ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

Für den vom Patienten eingeschätzten Zustand der Schwere der Erkrankung, erhoben mittels **PGIS**, zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten, die die Krankheitsschwere mit einem PGIS von 1 (keine) angeben sowie ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem PGIS von 1 oder 2 im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hierbei um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit großer Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline (*erheblicher* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die Patienteneinschätzung der Schwere der Erkrankung, erhoben mittels PGIS, ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

Für den vom Arzt erhobenen *Prurigo Activity Score*, den **PAS**, zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit  $\geq 75$  % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS sowie ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit 100 % abgeheilter Läsionen im Item 5b des PAS im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich in beiden Fällen um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit mittlerer Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline (*beträchtlicher* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die

Abheilung der Läsionen, erhoben mittels Item 5b des PAS, ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

Für den **IGA-PN-S** (*Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis-Stage*) zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem IGA-PN-S von 0 oder 1 im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hierbei um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit großer Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline (*erheblicher* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die Reduktion der Anzahl der Hautläsionen und somit dem Schweregrad der PN, erhoben mittels IGA-PN-S, ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

Für den **IGA-PN-A** (*Investigator Global Assessment for Prurigo nodularis-Activity*) zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem IGA-PN-A von 0 oder 1 im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hierbei um einen *erheblichen* Vorteil zugunsten von Dupilumab. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit großer Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung im Vergleich zur Baseline (*erheblicher* Zusatznutzen). Insgesamt ergibt sich für die Abheilung der Exkorationen und somit der Aktivität der PN, erhoben mittels IGA-PN-A, ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

Für die Aspekte der Angst- und Depressionssymptome, erhoben mittels **HADS** (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), zeigt sich in der gepoolten Population der Studien PRIME und PRIME2 zu Woche 24 ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung in der HADS-A bzw. HADS-D von  $\geq 3,15$  Punkten sowie ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im HADS-Gesamtscore von  $\geq 6,3$  Punkten im Dupilumab-Arm im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich für die HADS-A und den Gesamtscore um einen *erheblichen* und für die HADS-D um einen beträchtlichen Vorteil zugunsten von Dupilumab. Bestätigt wird dieses Ergebnis durch einen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab für die Veränderung des HADS Gesamtscores im Vergleich zur Baseline. Insgesamt ergibt sich für die Verbesserung von Depressionen und Angstsymptomen, erhoben mittels HADS, auf Basis der Responderanalysen ein **erheblicher** Zusatznutzen für Dupilumab.

### **Zusatznutzen von Dupilumab in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch eine Therapie mit Dupilumab eine deutliche Verbesserung gegenüber der Kontrolle erreicht. Für die Responderanalysen zeigt sich in der gepoolten Population ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten sowie ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 Punkte (keine Auswirkung auf die Lebensqualität des Patienten) zu Woche 24 im Dupilumab-Arm. Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im DLQI von  $\geq 4,5$  Punkten stellt dies einen *erheblichen* und für den Anteil der Patienten mit Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 einen *beträchtlichen* Zusatznutzen zugunsten

von Dupilumab gegenüber der Kontrolle dar. Dieses Ergebnis wird bestätigt durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil mit großer Effektstärke von Dupilumab für die Veränderung des DLQI zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline (*erheblicher Zusatznutzen*).

Zusammengenommen ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels DLQI, ein Zusatznutzen vom Ausmaß **erheblich**.

### **Zusatznutzen von Dupilumab in der Kategorie Sicherheit**

Dem Zusatznutzen von Dupilumab für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine Nachteile bei der Gesamtrate der UE, der schweren UE sowie der schwerwiegenden UE gegenüber; es kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Dupilumab abgeleitet werden. Es treten nur im Kontrollarm Therapieabbrüche aufgrund von UE auf, nicht jedoch im Dupilumab-Arm. Das Ergebnis ist in Hinblick auf das Peto-Odds Ratio signifikant, nicht aber im Hinblick auf die Risikodifferenz. Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE sind diese Ergebnisse jedoch nicht aussagekräftig.

Auf der Ebene einzelner SOC und PT besteht ebenfalls kein größerer oder geringerer Nutzen von Dupilumab.

Insgesamt ergibt sich somit für die Kategorie Sicherheit **weder ein Vorteil noch ein Nachteil** für Dupilumab.

### **Fazit zum Zusatznutzen von Dupilumab**

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die gepoolte Population der Studien PRIME und PRIME2 in allen untersuchten Wirksamkeitsendpunkten zur Morbidität und Lebensqualität einen erheblichen Zusatznutzen für Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, welcher sich in einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Morbidität sowie der Lebensqualität widerspiegelt. Unter Dupilumab wird eine deutliche Verbesserung von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie dem Leitsymptom des quälenden Pruritus sowie den daraus resultierenden Schmerzen und Schlafstörungen erreicht. 63,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 4 Punkten im *Worst-Itch-NRS (WI-NRS)* im Vergleich zu nur 23,4 % im Kontrollarm. 77,8 % bzw. 54,9 % erfuhren unter Behandlung mit Dupilumab eine Verbesserung von mindestens 1,5 Punkten in der *Skin-Pain-NRS* bzw. 1,5 Punkten in der *Sleep-Quality-NRS* im Vergleich zu 44,9 % bzw. 31,6 % im Kontrollarm.

Viele Patienten erreichten bereits nach 24 Wochen eine weitgehende Symptombefreiheit, was sich in der Auswertung der Endpunkte *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* und *Patient Global Impression of Change (PGIC)*-Score zeigte. 15,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm gaben die Krankheitsschwere nach 24 Wochen im PGIS mit 1 (keine) an, im Vergleich zu lediglich 2,5 % im Kontrollarm. Im PGIC gaben sogar 56,9 % der Patienten die Veränderung ihrer Erkrankung mit „sehr viel besser“ an. Im Kontrollarm erzielten lediglich 22,2 % der Patienten eine solche Verbesserung.

Zu Baseline wiesen alle Studienpatienten einen Schweregrad im **IGA-PN-S** von 3 oder 4 (mittelschwer oder schwer) auf. Schweregrad 3 bedeutet, dass die Patienten mindestens 20 (bis 100) Läsionen haben und Schweregrad 4, dass die Patienten über 100 Läsionen ausgeprägt haben. Im Studienverlauf verbesserte sich bei 48,4 % der Patienten der IGA-PN-S bereits innerhalb von 24 Wochen auf 0 oder 1 (18,4 % im Vergleichsarm), was eine Reduktion der Läsionen unter Dupilumab auf 0 (IGA-PN-S 0: erscheinungsfrei) bzw. 1-5 Läsionen (IGA-PN-S 1: nahezu erscheinungsfrei) und somit eine sichtbare und für den Patienten unmittelbar erlebbare Verbesserung bedeutet. Dieses Ergebnis wird auch im **Item 5b des PAS** bestätigt: 62,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten nach 24 Wochen mindestens 75 % abgeheilte Läsionen und 18,3 % der Patienten sogar 100 % abgeheilte Läsionen (20,9 % bzw. 3,2 % im Vergleichsarm).

Auch die im Zusammenhang mit der PN auftretenden Depressionen und Angstsymptome konnten durch die Behandlung mit Dupilumab deutlich verbessert werden. In der **HADS** wurde in den Studien PRIME und PRIME2 bei 42,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm für die Angst-Subskala und bei 29,4 % für die Depressionen-Subskala eine klinisch relevante Verbesserung von 3,15 Punkten beobachtet (20,9 % bzw. 15,2 % im Vergleichsarm).

Die Verbesserung der Morbiditätsendpunkte bedeutet für die Patienten auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität. Im **DLQI** erreichten im Dupilumab-Arm 82,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,5 Punkte. 24,2 % erreichten sogar einen DLQI von 0 oder 1, d.h. die bisher vorhandenen erkrankungsbedingten, starken Einschränkungen der Lebensqualität hatten sich vollständig aufgelöst (44,9 % bzw. 10,8 % im Vergleichsarm).

Für alle patientenrelevanten untersuchten Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter *erheblicher* Vorteil für Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In den Studien PRIME und PRIME2 zeigten sich in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (**UE**), den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (**SUE**) sowie der zum Therapieabbruch führenden UE jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht somit kein größerer Schaden oder Nutzen in der Kategorie Sicherheit gegenüber.

Es handelt sich bei der Prurigo nodularis um eine seltene, schwerwiegende chronisch-entzündliche schmerzhaft-juckende Erkrankung mit hohem Leidensdruck, für die bislang ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und sicheren Behandlungsoptionen bestand. Dupilumab ist somit als erstes für das Anwendungsgebiet zugelassene Systemtherapeutikum eine überaus wichtige neue Therapieoption mit herausragender Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.



In der Gesamtbetrachtung lässt sich für Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

#### 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 4-147: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) 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:

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

#### 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 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 23.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
2. Zeidler C, Ständer S (2016): The pathogenesis of Prurigo nodularis--'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain*; 20(1):37-40.
3. Zeidler C, Pereira MP, Dugas M, Augustin M, Storck M, Weyer-Elberich V, et al. (2021): The burden in chronic prurigo: patients with chronic prurigo suffer more than patients with chronic pruritus on non-lesional skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(3):738-43.
4. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. (2018): European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(7):1059-65.
5. Iking A, Grundmann S, Chatzigeorgakidis E, Phan NQ, Klein D, Ständer S (2013): Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(5):550-7.
6. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. (2018): Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial. *J Am Acad Dermatol*; 79(3):457-63.e5.

7. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. (2020): Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(10):2373-83.
8. Jørgensen KM, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP (2017): Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 31(2):e106-e7.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-043: Dupilumab zur Behandlung des Prurigo nodularis bei Erwachsenen.
10. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. (2022): AWMF: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0481\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus\\_2022-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0481_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf).
11. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. (2020): IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*; 5(4):e42.
12. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. (2019): European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*; 99(5):469-506.
13. Elmariah S, Kim B, Berger T, Chisolm S, Kwatra SG, Mollanazar N, et al. (2021): Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol*; 84(3):747-60.
14. 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.
15. Schut C, Dalgard FJ, Halvorsen JA, Gieler U, Lien L, Aragonés LT, et al. (2019): Occurrence, Chronicity and Intensity of Itch in a Clinical Consecutive Sample of Patients with Skin Diseases: A Multi-centre Study in 13 European Countries. *Acta Derm Venereol*; 99(2):146-51.
16. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S (2020): Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*; 82(2):460-8.
17. Ständer S, Zeidler C, Pereira M, Szepietowski JC, McLeod L, Qin S, et al. (2022): Worst Itch Numerical Rating Scale for Prurigo Nodularis: A Psychometric Evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 36(4):573-81.
18. Kimel M, Zeidler C, Kwon P, Revicki D, Ständer S (2020): Validation of Psychometric Properties of the Itch Numeric Rating Scale for Pruritus Associated With Prurigo Nodularis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*; 156(12):1354-8.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 06.07.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
20. 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.
21. Silverberg JI (2021): Validity and reliability of a novel numeric rating scale to measure skin-pain in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*; 313(10):855-61.

22. Newton L, Delozier A, Griffiths P, Hill J, Hudgens S, Symonds T, et al. (2019): Exploring content and psychometric validity of newly developed assessment tools for itch and skin pain in atopic dermatitis. *Journal of Patient-Reported Outcomes*; 3:42.
23. Humphrey L, Symonds T, Gable J, Abetz-Webb L, Silverberg JI, Griffiths P, et al. (2017): Validity and Interpretation of A Skin Pain Numeric Rating Scale Among Adults and Adolescents With Atopic Dermatitis. *Value in Health*; 20(9):A806.
24. Gwillim EC, Nattkemper L, Yosipovitch G (2021): Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis. *Acta Derm Venereol*; 101(3):adv00424.
25. Gwillim EC, Janmohamed SR, Yousaf M, Patel KR, Silverberg JI (2020): The impact of prurigo nodularis on sleep disturbance and related impact: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34(12):e815-e7.
26. Todberg T, Zachariae C, Skov L (2020): Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol*; 100(8):adv00119.
27. Martin S, Chandran A, Zografos L, Zlateva G (2009): Evaluation of the impact of fibromyalgia on patients' sleep and the content validity of two sleep scales. *Health and quality of life outcomes*; 7:64.
28. Dias-Barbosa C, Matos R, Vernon M, Carney CE, Krystal A, Puelles J (2020): Content validity of a sleep numerical rating scale and a sleep diary in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Patient Rep Outcomes*; 4(1):100.
29. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S (2021): Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A New Instrument for Use in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol*; 101(2):adv00401.
30. Pölking J, Zeidler C, Schedel F, Osada N, Augustin M, Metze D, et al. (2018): Prurigo Activity Score (PAS): validity and reliability of a new instrument to monitor chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(10):1754-60.
31. Shikier 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 Qual Life Outcomes*; 4:71.
32. Yang Y, Brazier J, Longworth L (2015): EQ-5D in skin conditions: an assessment of validity and responsiveness. *Eur J Health Econ*; 16(9):927-39.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 03.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-613\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf).
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 Galcanezumab. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Galcanezumab\\_D-445\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf).
35. Dalgard FJ, Svensson Å, Halvorsen JA, Gieler U, Schut C, Tomas-Aragones L, et al. (2020): Itch and Mental Health in Dermatological Patients across Europe: A Cross-Sectional Study in 13 Countries. *J Invest Dermatol*; 140(3):568-73.

36. Brenaut E, Halvorsen JA, Dalgard FJ, Lien L, Balieva F, Sampogna F, et al. (2019): The self-assessed psychological comorbidities of prurigo in European patients: a multicentre study in 13 countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 33(1):157-62.
37. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2019): Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol*; 181(3):554-65.
38. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. (2019): Measurement Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale Used in Atopic Dermatitis in Adults. *J Invest Dermatol*; 139(6):1388-91.
39. Snaith RP, Zigmond AS (1986): The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 292(6516):344.
40. Snaith RP (2003): The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*; 1:29.
41. Zigmond AS, Snaith RP (1983): The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*; 67(6):361-70.
42. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D (2002): The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*; 52(2):69-77.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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, 6 - 11 Jahre). [Zugriff: 03.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-621\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7655/2021-07-01_AM-RL-XII_Dupilumab_D-621_TrG.pdf).
44. 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: 03.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf).
45. 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: 03.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf).
46. Warlich B, Fritz F, Osada N, Bruland P, Stumpf A, Schneider G, et al. (2015): Health-Related Quality of Life in Chronic Pruritus: An Analysis Related to Disease Etiology, Clinical Skin Conditions and Itch Intensity. *Dermatology*; 231(3):253-9.
47. Patel KR, Singam V, Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, et al. (2019): Measurement properties of three assessments of burden used in atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol*; 180(5):1083-9.
48. 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.
49. 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.

50. Chernyshov PV (2019): The Evolution of Quality of Life Assessment and Use in Dermatology. *Dermatology*; 235(3):167-74.
51. Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY (2015): Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology*; 230(1):27-33.
52. Basra MK, 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. *Br J Dermatol*; 159(5):997-1035.
53. Kwon CD, Khanna R, Williams KA, Kwatra MM, Kwatra SG (2019): Diagnostic Workup and Evaluation of Patients with Prurigo Nodularis. *Medicines (Basel)*; 6(4):97.
54. 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 (PRIME) - ClinicalTrials.gov (NCT04183335). Stand des Eintrags: 12.12.2022. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04183335>
55. 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: 18.01.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003774-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003774-41)
56. Sanofi (2019): U1111-1241-8153 EFC16459 2019-003774-41 - 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 (PRIME) - WHO ICTRP (NCT04183335). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183335>
57. 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 (PRIME2) - ClinicalTrials.gov (NCT04202679). Stand des Eintrags: 21.12.2022. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04202679>
58. 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: 18.01.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003801-90](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90)
59. 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 (PRIME2) - WHO ICTRP (NCT04202679). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 18.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04202679>
60. sanofi-aventis groupe (2022): 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 (LIBERTY-PN PRIME)
61. sanofi-aventis groupe (2022): 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 (LIBERTY-PN PRIME) - Addendum Database.
62. sanofi-aventis groupe (2022): 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 (LIBERTY-PN PRIME2)
63. sanofi-aventis groupe (2022): 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 (LIBERTY-PN PRIME2) - Addendum Database.
64. Ständer S, Stumpf A, Osada N, Wilp S, Chatzigeorgakidis E, Pflleiderer B (2013): Gender differences in chronic pruritus: women present different morbidity, more scratch lesions and higher burden. *Br J Dermatol*; 168(6):1273-80.
65. 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.



**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Embase 1974 to 2023 January 13	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [14] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2151422
2	Dupilumab.mp.	5079
3	Dupixent.mp.	169
4	exp dupilumab/	4860
5	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp.	36
6	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	27
7	2 or 3 or 4 or 5 or 6	5089
8	exp prurigo/	3204
9	exp prurigo nodularis/	619
10	prurigo.mp.	3838
11	8 or 9 or 10	3838
12	1 and 7 and 11	11

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to January 13, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [14] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1054348
2	Dupilumab.mp.	1951
3	Dupixent.mp.	42
4	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp.	5
5	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp.	2
6	2 or 3 or 4 or 5	1953
7	exp prurigo/	1435
8	prurigo.mp.	2106

9	7 or 8	2106
10	1 and 6 and 9	2

<b>Datenbankname</b>	COCHRANE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	December 2022	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Dupilumab.mp.	824
2	Dupixent.mp.	22
3	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).mp	62
4	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).mp	62
5	1 or 2 or 3 or 4	838
6	prurigo.mp.	146
7	exp Prurigo/	43
8	6 or 7	146
9	5 and 8	5

**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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.01.2023
<b>Eingabeoberfläche</b>	Expert Search
<b>Suchstrategie</b>	(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent) AND prurigo
<b>Treffer</b>	2
<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.01.2023
<b>Suchstrategie</b>	(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent) AND prurigo
<b>Treffer</b>	2
<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.01.2023
<b>Suchstrategie</b>	dupilumab AND prurigo OR SAR231893 AND prurigo OR REGN668 AND prurigo OR dupixent AND prurigo <sup>a</sup>
<b>Treffer</b>	3 (11 records for 3 trials)
a Die Suche nach Variationen von SAR231893 (wie SAR 231893 etc.) oder REGN668 führte nicht zu weiteren Treffern.	

**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

Nr.	Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
1	Belmesk L, Muntyanu A, Cantin E, AlHalees Z, Jack CS, Le M, et al. (2022): Prominent Role of Type 2 Immunity in Skin Diseases: Beyond Atopic Dermatitis. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery; 26(1):33-49.	A1
2	Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF (2020): Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. Dermatologic Therapy; 33(2) (no pagination)	A5
3	Maredia H, Kwatra SG (2021): Emerging novel therapeutic agents for the treatment of patients with prurigo nodularis. Journal of Dermatological Treatment; 32(7):741-4.	A7
4	Yosipovitch G, Mollanazar N, Stander S, Kwatra SG, Luo J, Amin N, et al. (2021): 434 The study design of two trials of dupilumab in patients with prurigo nodularis inadequately controlled with topical therapies: LIBERTY PN PRIME and PRIME 2. Journal of Investigative Dermatology; 141(5 Supplement):S75.	A7
5	Zeidler C, Pereira MP, Stander S (2022): [Update on the treatment of chronic prurigo]. (Update zur Therapie der chronischen Prurigo).Dermatologie (Heidelb); 73(8):614-9.	A7

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen 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

Nr.	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1	NCT04183335	Sanofi (2019): 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 - ClinicalTrials.gov (NCT04183335). Stand des Eintrags: 12.12.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04183335">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04183335</a>	Eingeschlossen
2	NCT04202679	Sanofi (2019): EFC16460 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multi-center, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Prurigo Nodularis Who Are Inadequately Controlled on Topical Prescription Therapies or When Those Therapies Are Not Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT04202679). Stand des Eintrags: 21.12.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04202679">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04202679</a>	Eingeschlossen
<b>EU-CTR</b>			
3	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: 17.01.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003774-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003774-41</a>	Eingeschlossen
4	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: 17.01.2023]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003801-90</a>	Eingeschlossen

Nr.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
5	NCT04183335	Sanofi (2019): 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: 17.01.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183335">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183335</a>	Eingeschlossen
6	NCT04202679	Sanofi (2019): 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: 17.01.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202679">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202679</a>	Eingeschlossen
7	ChiCTR-2100047789	1Shenzhen Second People's Hospital (2021): Observe the Efficacy and Safety of Dupilumab in Management of Refractory Prurigo Nodularis - WHO ICTRP (ChiCTR2100047789). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047789">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047789</a>	A5

**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 4-148 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 4-148 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIME

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit Prurigo nodularis, die mit topischen Therapien unzureichend kontrolliert sind oder wenn diese Therapien nicht ratsam sind
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Behandlungsgruppe mit Dupilumab und Placebo.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von 2-4 Wochen mit anschließender randomisierter Behandlungsphase von 24 Wochen und abschließender 12-wöchigen Follow-up-Phase.</p> <p><u>Dupilumab</u></p> <p>Nach einer subkutanen Initialdosis von 600 mg (2 Injektionen von je 300 mg) am ersten Tag, erfolgte alle zwei Wochen eine Injektion von 300 mg Dupilumab</p> <p><u>Placebo</u></p> <p>Gleiches Vorgehen wie für die Intervention mit Placebo</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (vom 25.10.2019) erhielt drei Amendments am 20.05.2020, am 14.04.2021 und am 21.10.2021:</p> <p>Wesentliche Änderungen waren:</p> <p><u>20.05.2020:</u></p> <p>Auf Anraten der Gesundheitsbehörden wurden Endpunkte zur Erfassung der PN-Läsionen als sekundäre Endpunkte ergänzt.</p> <p><u>14.04.2021:</u></p> <p>Amendment wurde für einige Länder eingereicht aber auf Anraten der Gesundheitsbehörden zurückgezogen. Die Änderungen wurden in keinem Land implementiert.</p> <p><u>21.10.2021:</u></p> <p>Nach Abschluss der Studie PRIME2 und Erkenntnissen aus dieser wurde der Erhebungszeitpunkt des primären Endpunkts in PRIME, der Anteil der Teilnehmer mit Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> Punkten von der Baseline, zu Woche 24 statt zu Woche 12 gesetzt. Die Analyse zu Woche 12 wurde als sekundärer Endpunkt beibehalten. Die Daten von EFC16460 zeigten, dass der Behandlungseffekt bis Woche 24 weiter anstieg.</p> <p>Die Fallzahlenberechnung wurde auf Basis der in der Studie PRIME2 beobachteten Effektgröße angepasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Weitere redaktionelle Anpassungen
4	Probanden / Patienten	Es wurden insgesamt etwa 150 Patienten im Verhältnis 1:1 in den Dupilumab-Arm und den Placebo-Arm randomisiert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Folgende Kriterien müssen für eine Teilnahme an der Studie erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten im Alter von 18 Jahren bis 80 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> <li>- Die durch den Dermatologen gestellte Diagnose der Prurigo nodularis musste seit mindestens 3 Monate vor Screening-Visite bestehen</li> <li>- Auf der WI-NRS Skala von 0 bis 10 mussten Patienten eine durchschnittliche Punktzahl von <math>\geq 7</math> in den 7 Tagen vor Tag 1 der Studie haben</li> <li>- Minimum von insgesamt 20 PN-Läsionen an beiden Beinen und/oder beiden Armen und/oder Rumpf bei Screening und an Tag 1</li> <li>- Fehlgeschlagene 2-wöchigen Therapie mit mittelstarken- bis sehr starken TCS in der Vergangenheit oder wenn TCS medizinisch nicht ratsam sind.</li> <li>- Die Patienten mussten ein- bis zweimal täglich an mind. 5 von 7 aufeinanderfolgenden Tagen direkt vor Tag 1 eine stabil eingestellte Dosis von topischen Emollienzien erhalten</li> <li>- Die Patienten waren bereit und in der Lage dazu, ein vollständiges tägliches eDiary über Symptome in der Studienlaufzeit zu führen</li> <li>- Männliche oder weibliche Patienten</li> <li>- Weibliche Patienten, die nicht schwanger sind oder stillen und wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Nicht gebärfähig</li> <li>ODER</li> <li>o Gebärfähige Frauen, sofern sie zustimmen Verhütungsmittel während und bis mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Behandlung zu verwenden</li> <li>o Für gebärfähige Frauen an Tag 1 vor der ersten Dosis der Prüfintervention ein negativer Schwangerschaftstest mit hoher Sensitivität vorliegt</li> <li>o Wenn ein Urin-Schwangerschaftstest nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serum-Schwangerschaftstest nötig. Fällt dieser positiv aus, ist die Patientin von der Studie ausgeschlossen.</li> </ul> </li> <li>- Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorliegen anderer Hautkrankheiten außer PN und leichter AD, die das Studienergebnis beeinflussen könnten.</li> <li>- Durch Medikamente ausgelöste PN</li> <li>- Durch psychiatrische Erkrankungen oder Neuropathie ausgelöste PN</li> <li>- Patienten mit einer dokumentierten moderaten bis schweren AD 6 Monate vor dem Screening oder zwischen Screening und Randomisierung</li> <li>- Schwerwiegende, schlecht kontrollierte Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten</li> <li>- Schwerwiegende Nierenerkrankung</li> <li>- Unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>- Tuberkulose oder nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektionen oder eine Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose</li> <li>- Diagnostizierte aktive endoparasitäre Infektionen oder die Vermutung oder ein erhöhtes Risiko für endoparasitäre Infektionen</li> <li>- Aktive chronische oder akute Infektionen (außer HIV), die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb zwei Wochen vor Screening oder während der Screening-Phase erfordern</li> <li>- Bekannte oder vermutete Immunschwäche, einschließlich einer Vorgeschichte invasiver opportunistischer Infektionen in der Vorgeschichte oder anderweitig wiederkehrende Infektionen mit hoher Häufigkeit oder längerer Dauer, die nach dem Urteil des Prüfarztes auf einen geschwächten Immunstatus hindeuten.</li> <li>- Maligne Erkrankungen oder Vorgeschichte maligner Erkrankungen 5 Jahre vor Baseline-Visite außer vollständig behandeltes Zervixkarzinom oder vollständig behandeltes nicht-metastasiertes Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom der Haut</li> <li>- Vorgeschichte systemische Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie gegen jegliche biologische Therapie inklusive Hilfsstoffe</li> <li>- Jegliche andere medizinische oder psychologische Erkrankung inklusive relevanter Laborauffälligkeiten beim Screening, die nach der Meinung des Prüfarztes neue oder unbekannte oder unzureichend untersuchte Krankheiten sind, die ein unangemessenes Risiko für den Patienten infolge der Teilnahme der Studie bedingt oder die Teilnahme des Patienten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unzuverlässig machen oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen können</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorgeschichte von Alkohol- und/oder Substanzmissbrauch</li> <li>- (Geplante) schwerwiegende Operation während der Studienlaufzeit</li> <li>- Behandlung mit einem anderen systemischen oder topischen Prüfpräparat innerhalb einer bestimmten Zeitspanne vor der ersten Visite: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Intervall &lt; 6 Monate oder &lt; 5 PK-Halbwertszeiten für investigative monoklonale Antikörper ()</li> <li>o Intervall &lt; 30 Tage oder &lt; 5 PK-Halbwertszeiten für investigative <i>Small Molecules</i></li> </ul> </li> <li>- Gebrauch von systemischen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren, intraläsionale Kortikosteroide (Injektionen) und Kryotherapie, Phototherapie (auch Sonnenbänke), Naltrexon oder andere Opioidantagonisten, Gabapentin, Pregabalin und Thalidomid innerhalb von vier Wochen vor Screening</li> <li>- Initiierung einer Behandlung mit oder Dosisänderung von Paroxetin, Fluvoxamin oder anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Amitriptylin oder anderen trizyklischen oder tetrazyklischen Antidepressiva innerhalb von 3 Monaten vor Screening</li> <li>- Vorherige Behandlung mit Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Jegliche zellabbauende Mittel innerhalb von 6 Monaten vor Screening</li> <li>o Omalizumab innerhalb von fünf Monaten vor Screening-Visite</li> <li>o Andere immunmodulierende Biologika innerhalb von fünf Halbwertszeiten aber mindestens 16 Wochen vor Screening-Visite</li> </ul> </li> <li>- Behandlungsaufnahme mit verschreibungspflichtigen Feuchtigkeitscremes oder Feuchtigkeitscremes, die Zusatzstoffe beinhalten (wie Ceramide, Hyaluronsäure, Urea, Menthol, Polidocanol) oder Filaggrin abbauenden Produkten während des Screenings</li> <li>- Behandlungsaufnahme mit TCS/TCI oder Behandlung mit hoch- oder superpotenten TCS/TCI während der Screening-Phase</li> <li>- Für Patienten mit stabil eingestellter Behandlung mit TCS/TCI <ul style="list-style-type: none"> <li>o Anwendung von TCS/TCI an weniger als 6 von 7 Tagen direkt vor der Randomisierung</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anwendung von TCS/TCI mit falscher Potenz innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Tag</li> <li>- Behandlung mit einem Lebendimpfstoff 4 Wochen vor dem Screening</li> <li>- Geplanter oder erwarteter Gebrauch jeglicher verbotenen Medikamente und Behandlungen während des Screenings und der Studienlaufzeit</li> <li>- Teilnahme an vorherigen klinischen Studien zu Dupilumab, Behandlung mit Dupilumab oder anderen Biologika zur Behandlung von PN</li> <li>- Für Patienten ohne Vorgeschichte von HIV-Infektionen: eine positive Serologie beim Screening</li> <li>- Für Patienten mit Vorgeschichte von HIV-Infektionen: CD4+ <math>\leq</math> 300 Zellen/<math>\mu</math>L und/oder eine nachweisbare Virenlast beim Screening</li> <li>- Einer der folgenden positiven Hepatitis-Tests bei Screening: HBs Ag (Hepatitis B surface antigen), HBc Ab (Hepatitis B core antibody), HCV Ab (Hepatitis C Virus antibody)</li> </ul> <p>Weitere Exklusionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhaftierte, Patienten ohne Möglichkeit in das Land einzureisen, vom Prüfarzt als ungeeignet eingeschätzte Patienten, vom Sponsoren oder Prüfer abhängige Teilnehmer, Mitwirkende der Studie sowie deren Familienangehörigen, jegliche Situationen, die ethische Bedenken hervorrufen</li> <li>- Überempfindlichkeit gegenüber den Interventionen oder weiteren Bestandteilen, die laut des Prüfarztes einen Ausschluss aus der Studie erfordern</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Sanofi-Aventis Recherche & Développement 58 Studienzentren in Argentinien, China, Frankreich, Japan, Korea, Mexiko, Russland und USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsarm:</u> 150 mg/mL Dupilumab in einer 2 mL Fertigspritze für eine Dosis von 300 mg. Nach der Initialdosis von 600 mg erfolgt eine Dosis mit 300 mg alle zwei Wochen subkutan</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Die Lösung ist identisch zu der 300 mg-Spritze ohne die aktive Substanz Dupilumab Das Placebo wird alle zwei Wochen subkutan verabreicht.</p> <p>Der Prüfarzt schult die Patienten oder Pflegekraft über die Anwendung des Prüfpräparats bei der 2. Visite, davor verabreicht er/sie die Injektionen selbst. Der Patient oder die Pflegekraft wird die zweite Injektion unter Anleitung des Prüfarztes durchführen. Die Patienten werden über potentielle Zeichen und Symptome von Hypersensitivitätsreaktionen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgeklärt, um eine Selbstüberwachung 30 Minuten nach der Injektion durchzuführen. Sollten Hypersensitivitätsreaktionen auftreten, muss der Patient einen Arzt aufsuchen.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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><b>Primäre Zielkriterien/Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> von Baseline zu Woche 24</li> </ul> <p><b>Sekunde Zielkriterien/Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des WI-NRS zu Woche 12 &amp; 24</li> <li>• Prozentuale Veränderung des WI-NRS zu den Wochen 24, 12, 4, 2 und über die gesamte Zeit bis zu Woche 24</li> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> von Baseline zu Woche 12</li> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> in Woche 4 und über die gesamte Zeit bis Woche 24</li> <li>• Beginn einer Wirkungsveränderung in der WI-NRS von Baseline bis zur Woche 12</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit IGA-PN-S von 0 oder 1 in Woche 24</li> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einem IGA PN-S von 0 oder 1 in den Wochen 4,8 und 12</li> <li>• Veränderung des IGA-PN-S von Baseline zu den Wochen 24, 12, 8, 4</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit IGA-PN-A von 0 oder 1 in den Woche 12, 8 und 4</li> <li>• Veränderung von Baseline in HrQoL; erhoben mittels DLQI zu Woche 12 und 24</li> <li>• Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern mit TEAE SAE von Baseline bis zu Woche 24</li> </ul> <p><b>Tertiäre Zielkriterien/Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung von Notfallmedikation bis Woche 24</li> <li>• Nutzung von systemischen Immunsuppressiva in bis zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des HADS Gesamtscores von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung in EQ5D-5L von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung in der Pain-NRS von Baseline zu Woche 4,8,12 und 24</li> <li>• Veränderung in der Sleep-NRS von Baseline zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• Versäumte Schul-/Arbeitstage bis zu Woche 24</li> <li>• PAS: Anteil der Patienten mit <math>\geq 75</math> % abgeheilte Läsionen bis zu Woche 4, 8, 12, und 24</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS: Veränderung der genauen Anzahl an Läsionen in einem repräsentativen Bereich von Baseline zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• Veränderung des PGIS von Baseline zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• PGIC zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• Inzidenz von TEAE (exklusive Herpes-Infektionen) bis Woche 24</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>20.05.2020:</u> Auf Anraten der Gesundheitsbehörden wurden Endpunkte zur Erfassung der PN-Läsionen als sekundäre Endpunkte ergänzt.</p> <p><u>21.10.2021:</u> Nach Abschluss der Studie PRIME2 und Erkenntnissen aus dieser wurde der Erhebungszeitpunkt des primären Endpunkts in PRIME, der Anteil der Teilnehmer mit Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> von der Baseline, zu Woche 24 statt zu Woche 12 gesetzt, die Analyse zu Woche 12 wurde als sekundärer Endpunkt beibehalten. Die Daten von EFC16460 zeigten, dass der Behandlungseffekt bis Woche 24 weiter anstieg</p>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden auf Grundlage des primären Endpunkts, der Verbesserung der WI-NRS Verbesserung um $\geq 4$ Punkte zu Woche 24, berechnet. Der Berechnung wurde die Annahme einer Responderrate von 11 % bzw. 39 % im Placebo- bzw. Dupilumab-Arm zugrunde gelegt. Auf dieser Basis würden 56 Teilnehmer je Behandlungsarm ausreichen, um zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 90 % einen Behandlungsunterschied von 28 % zwischen Dupilumab und Placebo zu zeigen. Angenommen wurde hierbei eine Abbruchrate von 15 % während der Behandlung. Somit war das Ziel 75 Teilnehmer je Behandlungsgruppe zu randomisieren.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS)



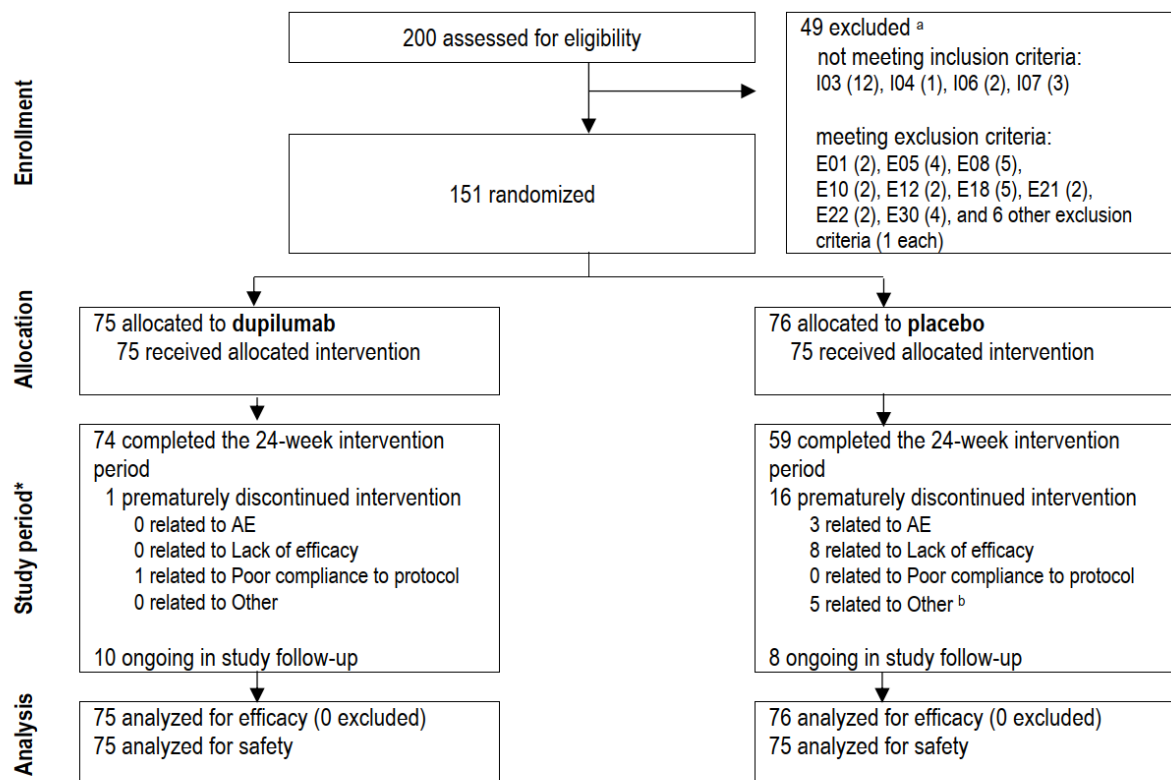
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine permutierte Block-Randomisierung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der atopischen Vorgeschichte, stabiler TCS/TCI-Behandlung und dem Land/Territorium
<b>9</b>	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	Intervention und Placebo waren nicht unterscheidbar und lediglich mit einer Behandlungs-Kit-Nummer versehen. Die Zuteilung des Behandlungskits erfolgte zentral per IWRS/IVRS.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde mithilfe eines IRT-Systems (Interactive Response Technology) zentral von Sanofi generiert. Das IRT-System erstellte die Randomisierungsliste und teilte die Interventionsnummer und das zugehörige Kit den Patienten zu. Zum Screening kontaktierte der Prüfarzt das IRT-System, um eine Teilnehmernummer für den Patienten zu erhalten.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Sowohl Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Die Beurteilung der Zielgrößen erfolgte verblindet. Die Verblindung war durch die Ununterscheidbarkeit von Placebo und Intervention sichergestellt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Dupilumab als auch das Placebo wurden mit dem gleichen Volumen (2 ml) in identischen, vorgefüllten Glasspritzen zur Verfügung gestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Wirksamkeitsanalyse wurden alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. <u>Analyse der Zielkriterien</u> Die primären und sekundären binären Endpunkte wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests mit den Stratifizierungsfaktoren atopische Vorgeschichte, stabile TCS/TCI-Behandlung und Region adjustiert sowie der Antidepressiva-Behandlung bei Baseline. Auch die Daten der Studienteilnehmer, die die Behandlung vor Woche 24 abgebrochen haben, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteilnehmer, die verbotene Medikation und/ oder Notfallmedikation vor Woche 24 erhielten oder zu Woche fehlende Daten aufweisen, wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurde eine Cox-Regression, adjustiert durch die Stratifizierungsfaktoren sowie Antidepressiva-Behandlung zu Baseline, herangezogen.</p> <p>Kontinuierliche sekundäre Endpunkte wurden mit einem ANCOVA-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren (atopische Vorgeschichte, TCS/TCI-Behandlung, Region) sowie Antidepressiva-Behandlung zu Baseline als Kovariaten ausgewertet. Es wurde ein Hybrid aus <i>worst observation carried forward</i> (WOCF) und multiple Imputation verwendet.</p> <p>Daten von Teilnehmern, die ausgewählte verbotene Medikamente und/oder Notfallmedikamente erhielten, wurden nach der Medikamenteneinnahme als fehlend eingestuft, und der schlechteste Post-Baseline-Wert zum oder vor dem Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme wurde für die Imputation der fehlenden Werte verwendet. Bei Teilnehmern, die keine verbotenen Medikation und/oder Notfallmedikamente erhielten, wurden auch alle nach dem Abbruch der Behandlung erhobenen Daten in die Analyse einbezogen. Bei diesen Teilnehmern können trotz aller Bemühungen, die Daten nach dem Abbruch der Behandlung zu erheben, noch Daten fehlen. Bei Teilnehmern, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen, wurden alle nach dem Abbruch erhobenen Daten in die Analyse einbezogen, und fehlende Daten wurden bei Bedarf mit Hilfe eines WOCF-Ansatzes imputiert. Für Teilnehmer, die die Studie wegen anderer Gründe als mangelnde Wirksamkeit abgebrochen haben, wurde ein Ansatz der multiplen Imputation verwendet, um fehlende Werte zu imputieren.</p> <p>Es wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit alternativen Methoden für den Umgang mit fehlenden Werten und die Handhabung der Patienten, die verbotene Medikation oder Notfallmedikation einnahmen, durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (Weiblich; Männlich)</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Region (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; Westliche Länder)</li> <li>• Territorium (Nordamerika; Europäische Union; Rest der Welt)</li> <li>• Abstammung (Nordamerika</li> <li>• Europäische Union; Rest der Welt)</li> <li>• Ethnie (Hispanisch; Nicht-hispanisch)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewicht (&lt; 60 kg; ≥ 60 kg – &lt; 90 kg; ≥ 90 kg)</li> <li>• BMI (&lt; 25; ≥ 25 – &lt; 30; ≥ 30)</li> <li>• Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis (Ja; Nein)</li> <li>• Atopische Vorgeschichte (Atopisch; Nicht-atopisch)</li> <li>• Baseline IGA-PN-S (Mittelschwer (3); Schwer (4))</li> <li>• Stabile TCS/TCI-Behandlung (Ja; Nein)</li> <li>• Antidepressiva-Behandlung bei Baseline (Ja; Nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Dupilumab: a) 75 b) 75 c) 75  Placebo: a) 76 b) 75 c) 76
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Dupilumab:</u> Unerwünschtes Ereignis: 0 Mangelnde Wirksamkeit: 0 Nichtbefolgen des Protokolls: 1 Anderer Grund: 0  <u>Placebo:</u> Unerwünschtes Ereignis: 3 Mangelnde Wirksamkeit: 3 Nichtbefolgen des Protokolls: 0 Anderer Grund: 5
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienbeginn</u> Der erste Patient wurde am 12.12.2019 in die Studie eingeschlossen (first patient enrolled). <u>Studienende</u> Der letzte Patient hat die Studie am 12.11.2021 beendet (last patient last treatment).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde zum geplanten Zeitpunkt beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



Source: Table 5 and Appendix 16-2-1-disposition [16.2.1.1], [16.2.1.2], [16.2.1.3], [16.2.1.5], and [16.2.1.6]

\* Study period = study intervention period + post-intervention follow-up period

<sup>a</sup> A full description of the inclusion and exclusion criteria is provided in the protocol (16-1-1-protocol [5.1] and [5.2]).

<sup>b</sup> None of the "other" reasons for permanent study intervention discontinuation were related to safety or lack of efficacy. All were reported as reason for withdrawal by subject.

Abbildung 4-200: Flow-Chart für die Studie PRIME

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRIME2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit Prurigo nodularis, die auf topischen Therapien unzureichend kontrolliert sind oder wenn diese Therapien nicht ratsam sind
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die Behandlungsgruppe mit Dupilumab und Placebo.</p> <p>Die Studie besteht aus einer Screening Periode von 2-4 Wochen mit anschließender randomisierter Behandlungsphase von 24 Wochen und abschließender 12-wöchigen follow-up Phase.</p> <p><u>Dupilumab</u></p> <p>Nach einer subkutanen Initialdosis von 600 mg (2 Injektionen von je 300 mg) am ersten Tag, erfolgte alle zwei Wochen eine Injektion von 300 mg Dupilumab</p> <p><u>Placebo</u></p> <p>Gleiches Vorgehen wie für die Intervention mit Placebo</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll (vom 30.10.2019) erhielt ein Amendment am 20.05.2020,</p> <p>Wesentliche Änderungen waren:</p> <p><u>20.05.2020:</u></p> <p>Auf Anraten der Gesundheitsbehörden wurden Endpunkte zur Erfassung der PN-Läsionen als sekundäre Endpunkte ergänzt.</p> <p>Das Einschlusskriterium I05 wurde angepasst, sodass Patienten mit einer vorherigen Therapie von mittel- bis superpotenten TCS eingeschlossen werden konnten.</p> <p>Für Einschlusskriterium I06 (Gebrauch von Emollients) wurde der Gebrauch vor Screening an 5 von 7 Tagen statt an 7 aufeinanderfolgenden Tagen vorgeschrieben.</p> <p>Das Ausschlusskriterium E04 für Patienten mit AD wurde spezifiziert.</p> <p>Modifikation von E18 um die Behandlung (3 Monate vor Screening stabil) mit Antidepressiva zu erlauben.</p> <p>Die Definition von stabiler TCS/TCI-Behandlung in E22 wurde verdeutlicht.</p> <p>Weitere Spezifikationen zu Ausschlusskriterien.</p> <p>Die erlaubte und nicht erlaubte Begleitmedikation sowie Notfallmedikation wurden weiter spezifiziert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Antidepressiva-Behandlung zu Baseline wurde als Kovariate in die Auswertung der primären und sekundären Endpunkte aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	Es wurden insgesamt etwa 150 Teilnehmer im Verhältnis 1:1 in den Dupilumab-Arm und den Placebo-Arm randomisiert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Folgende Kriterien mussten für eine Teilnahme an der Studie erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten im Alter von 18 Jahren bis 80 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> <li>- Die durch den Dermatologen gestellte Diagnose der Prurigo nodularis musste seit mindestens 3 Monate vor Screening-Visite bestehen</li> <li>- Auf der WI-NRS Skala von 0 bis 10 mussten Patienten eine durchschnittliche Punktzahl von <math>\geq 7</math> in den 7 Tagen vor Tag 1 der Studie haben</li> <li>- Minimum von insgesamt 20 PN-Läsionen an beiden Beinen und/oder beiden Armen und/oder Rumpf bei Screening und an Tag 1</li> <li>- Fehlgeschlagene 2-wöchigen Therapie mit mittelstarken- bis sehr starken TCS in der Vergangenheit oder wenn TCS medizinisch nicht ratsam sind.</li> <li>- Die Patienten mussten ein- bis zweimal täglich an mind. 5 von 7 aufeinanderfolgenden Tagen direkt vor Tag 1 eine stabil eingestellte Dosis von topischen Emollients erhalten</li> <li>- Die Patienten waren bereit und in der Lage dazu, ein vollständiges tägliches eDiary über Symptome in der Studienlaufzeit zu führen</li> <li>- Männliche oder weibliche Patienten</li> <li>- Weibliche Patienten, die nicht schwanger sind oder stillen und wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Nicht gebärfähig</li> </ul> </li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Gebärfähige Frauen, sofern sie zustimmen Verhütungsmittel während und bis mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Behandlung zu verwenden</li> <li>o Für gebärfähige Frauen an Tag 1 vor der ersten Dosis der Prüfintervention ein negativer Schwangerschaftstest mit hoher Sensitivität vorliegt</li> <li>o Wenn ein Urin-Schwangerschaftstest nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serum-Schwangerschaftstest nötig. Fällt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dieser positiv aus, ist die Patientin von der Studie ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterzeichnung der Einverständniserklärung</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorliegen anderer Hautkrankheiten außer PN und leichter AD, die das Studienergebnis beeinflussen könnten.</li> <li>- Durch Medikamente ausgelöste PN</li> <li>- Durch psychiatrische Erkrankungen oder Neuropathie ausgelöste PN</li> <li>- Patienten mit einer dokumentierten moderaten bis schweren AD 6 Monate vor dem Screening oder zwischen Screening und Randomisierung</li> <li>- Schwerwiegende, schlecht kontrollierte Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten</li> <li>- Schwerwiegende Nierenerkrankung</li> <li>- Unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>- Tuberkulose oder nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektionen oder eine Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose</li> <li>- Diagnostizierte aktive endoparasitäre Infektionen oder die Vermutung oder ein erhöhtes Risiko für endoparasitäre Infektionen</li> <li>- Aktive chronische oder akute Infektionen (außer HIV), die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, Antiprotozoika oder Antimykotika innerhalb zwei Wochen vor Screening oder während der Screening-Phase erfordern</li> <li>- Bekannte oder vermutete Immunschwäche, einschließlich einer Vorgeschichte invasiver opportunistischer Infektionen in der Vorgeschichte oder anderweitig wiederkehrende Infektionen mit hoher Häufigkeit oder längerer Dauer, die nach dem Urteil des Prüfarztes auf einen geschwächten Immunstatus hindeuten.</li> <li>- Maligne Erkrankungen oder Vorgeschichte maligner Erkrankungen 5 Jahre vor Baseline-Visite außer vollständig behandeltes Zervixkarzinom oder vollständig behandeltes nicht-metastasiertes Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom der Haut</li> <li>- Vorgeschichte systemische Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie gegen jegliche biologische Therapie inklusive Hilfsstoffe</li> <li>- Jegliche andere medizinische oder psychologische Erkrankung inklusive relevanter Laborauffälligkeiten beim Screening, die nach der Meinung des Prüfarztes neue oder unbekannte oder unzureichend untersuchte Krankheiten sind, die ein unangemessenes Risiko für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Patienten infolge der Teilnahme der Studie bedingt oder die Teilnahme des Patienten unzuverlässig machen oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen können</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorgeschichte von Alkohol- und/oder Substanzmissbrauch</li> <li>- (Geplante) schwerwiegende Operation während der Studienlaufzeit</li> <li>- Behandlung mit einem anderen systemischen oder topischen Prüfpräparat innerhalb einer bestimmten Zeitspanne vor der ersten Visite: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Intervall &lt; 6 Monate oder &lt; 5 PK-Halbwertszeiten für investigative monoklonale Antikörper ( )</li> <li>o Intervall &lt; 30 Tage oder &lt; 5 PK-Halbwertszeiten für investigative <i>Small Molecules</i></li> </ul> </li> <li>- Gebrauch von systemischen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren, intraläsionale Kortikosteroide (Injektionen) und Kryotherapie, Phototherapie (auch Sonnenbänke), Naltrexon oder andere Opioidantagonisten, Gabapentin, Pregabalin und Thalidomid innerhalb von vier Wochen vor Screening</li> <li>- Initiierung einer Behandlung mit oder Dosisänderung von Paroxetin, Fluvoxamin oder anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Amitriptylin oder anderen trizyklischen oder tetrazyklischen Antidepressiva innerhalb von 3 Monaten vor Screening</li> <li>- Vorherige Behandlung mit Biologika: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Jegliche zellabbauende Mittel innerhalb von 6 Monaten vor Screening</li> <li>o Omalizumab innerhalb von fünf Monaten vor Screening-Visite</li> <li>o Andere immunmodulierende Biologika innerhalb von fünf Halbwertszeiten aber mindestens 16 Wochen vor Screening-Visite</li> </ul> </li> <li>- Behandlungsaufnahme mit verschreibungspflichtigen Feuchtigkeitscremes oder Feuchtigkeitscremes, die Zusatzstoffe beinhalten (wie Ceramide, Hyaluronsäure, Urea, Menthol, Polidocanol) oder Filaggrin abbauenden Produkten während des Screenings</li> <li>- Behandlungsaufnahme mit TCS/TCI oder Behandlung mit hoch- oder superpotenten TCS/TCI während der Screening-Phase</li> <li>- Für Patienten mit stabil eingestellter Behandlung mit TCS/TCI</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anwendung von TCS/TCI an weniger als 6 von 7 Tagen direkt vor der Randomisierung</li> <li>○ Anwendung von TCS/TCI mit falscher Potenz innerhalb von 7 Tagen vor dem ersten Tag</li> <li>- Behandlung mit einem Lebendimpfstoff 4 Wochen vor dem Screening</li> <li>- Geplanter oder erwarteter Gebrauch jeglicher verbotenen Medikamente und Behandlungen während des Screenings und der Studienlaufzeit</li> <li>- Teilnahme an vorherigen klinischen Studien zu Dupilumab, Behandlung mit Dupilumab oder anderen Biologika zur Behandlung von PN</li> <li>- Für Patienten ohne Vorgeschichte von HIV-Infektionen: eine positive Serologie beim Screening</li> <li>- Für Patienten mit Vorgeschichte von HIV-Infektionen: CD4+ ≤300 Zellen/μL und/oder eine nachweisbare Virenlast beim Screening</li> <li>- Einer der folgenden positiven Hepatitis-Tests bei Screening: HBs Ag (Hepatitis B surface antigen), HBc Ab (Hepatitis B core antibody), HCV Ab (Hepatitis C Virus antibody)</li> </ul> <p>Weitere Exklusionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhaftierte, Patienten ohne Möglichkeit in das Land einzureisen, vom Prüfarzt als ungeeignet eingeschätzte Patienten, vom Sponsoren oder Prüfer abhängige Teilnehmer, Mitwirkende der Studie sowie deren Familienangehörigen, jegliche Situationen, die ethische Bedenken hervorrufen</li> <li>- Überempfindlichkeit gegenüber den Interventionen oder weiteren Bestandteilen, die laut des Prüfarztes einen Ausschluss aus der Studie erfordern</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Sanofi-Aventis Recherche & Développement 55 Studienzentren in Kanada, Chile, Frankreich, Ungarn, Italien, Portugal, Südkorea, Spanien, Taiwan, UK und USA.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsarm:</u> 150 mg/mL Dupilumab in einer 2 mL Fertigspritze für eine Dosis von 300 mg. Nach der Initialdosis von 600 mg erfolgt eine Dosis mit 300 mg alle zwei Wochen subkutan</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Die Lösung ist identisch zu der 300 mg-Spritze ohne die aktive Substanz Dupilumab Das Placebo wird alle zwei Wochen subkutan verabreicht.</p> <p>Der Prüfarzt schult die Patienten oder Pflegekraft über die Anwendung des Prüfpräparats bei der 2. Visite, davor verabreicht er/sie die Injektionen selbst. Der Patient oder die Pflegekraft wird die zweite Injektion unter Anleitung des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarztes durchführen. Die Patienten werden über potentielle Zeichen und Symptome von Hypersensitivitätsreaktionen aufgeklärt, um eine Selbstüberwachung 30 Minuten nach der Injektion durchzuführen. Sollten Hypersensitivitätsreaktionen auftreten, muss der Patient einen Arzt aufsuchen.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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><b>Primäre Zielkriterien/Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> von Baseline zu Woche 12</li> </ul> <p><b>Sekunde Zielkriterien/Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des WI-NRS zu Woche 12 &amp; 24</li> <li>• Prozentuale Veränderung des WI-NRS zu den Wochen 24, 12, 4, 2 und über die gesamte Zeit bis zu Woche 24</li> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einer Verbesserung in der WI-NRS um <math>\geq 4</math> in Woche 4 und über die gesamte Zeit bis zu Woche 24</li> <li>• Beginn einer Wirkungsveränderung in der WI-NRS von Baseline bis zur Woche 12</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit IGA-PN-S von 0 oder 1 in Woche 24</li> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einem IGA PN-S von 0 oder 1 in den Wochen 4,8 und 12</li> <li>• Veränderung des IGA-PN-S von Baseline zu den Wochen 24, 12, 8, 4</li> <li>• Anteil der Studienteilnehmer mit IGA-PN-A von 0 oder 1 in den Wochen 24, 12, 8 und 4</li> <li>• Veränderung von Baseline in HrQoL, erhoben mittels DLQI zu Woche 12 und 24</li> <li>• Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern mit TEAE SAE von Baseline bis zu Woche 24</li> </ul> <p><b>Tertiäre Zielkriterien/Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung von Notfallmedikation bis Woche 24</li> <li>• Nutzung von systemischen Immunsuppressiva bis zu Woche 24</li> <li>• Veränderung des HADS Gesamtscores von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung in EQ5D-5L von Baseline zu Woche 24</li> <li>• Veränderung in der <i>Pain</i>-NRS von Baseline zu Woche 4,8,12 und 24</li> <li>• Veränderung in der <i>Sleep</i>-NRS von Baseline zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• Versäumte Schul-/Arbeitstage bis zu Woche 24</li> </ul>

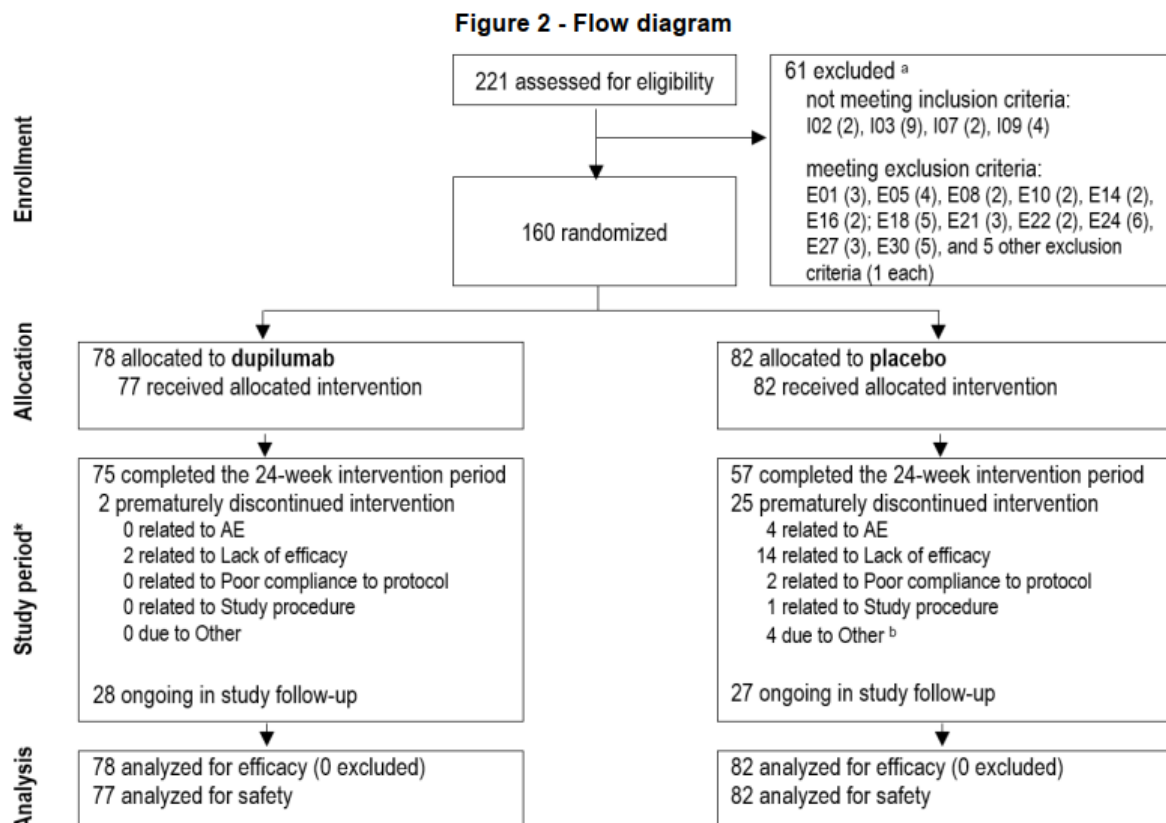
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS: Anteil der Patienten, mit <math>\geq 75</math> % abgeheilte Läsionen bis zu Woche 4, 8, 12, und 24</li> <li>• PAS: Veränderung der genauen Anzahl an Läsionen in einem repräsentativen Bereich von Baseline zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• Veränderung des PGIS von Baseline zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• PGIC zu Woche 4, 8, 12 und 24</li> <li>• Inzidenz von TEAE (exklusive Herpes-Infektionen) bis Woche 24</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>20.05.2020:</u> Auf Anraten der Gesundheitsbehörden wurden Endpunkte zur Erfassung der PN-Läsionen als sekundäre Endpunkte ergänzt.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden auf Grundlage des primären Endpunkts, der Verbesserung der WI-NRS Verbesserung um $\geq 4$ Punkte zu Woche 12, berechnet. Der Berechnung wurde die Annahme einer Responderrate von 11 % bzw. 39 % im Placebo- bzw. Dupilumab-Arm zugrunde gelegt. Auf dieser Basis würden 56 Teilnehmer je Behandlungsarm ausreichen, um zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 90 % einen Behandlungsunterschied von 28 % zwischen Dupilumab und Placebo zu zeigen. Angenommen wurde hierbei eine Abbruchrate von 15 % während der Behandlung. Somit war das Ziel 75 Teilnehmer je Behandlungsgruppe zu randomisieren.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine permutierte Block-Randomisierung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der atopischen Vorgeschichte, stabiler TCS/TCI-Behandlung und dem Land/Territorium
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per	Intervention und Placebo waren nicht unterscheidbar und lediglich mit einer Behandlungs-Kit-Nummer versehen. Die Zuteilung des Behandlungskits erfolgte zentral per IWRS/IVRS.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde mithilfe eines IRT-Systems (Interactive Response Technology) zentral von Sanofi generiert. Das IRT-System erstellte die Randomisierungsliste und teilte die Interventionsnummer und das zugehörige Kit den Patienten zu. Zum Screening kontaktierte der Prüfarzt das IRT-System um eine Teilnehmernummer für den Patienten zu erhalten.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	Sowohl Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Die Beurteilung der Zielgrößen erfolgte verblindet. Die Verblindung war durch die Ununterscheidbarkeit von Placebo und Intervention sichergestellt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Dupilumab als auch das Placebo wurden mit dem gleichen Volumen (2 ml) in identischen, vorgefüllten Glasspritzen zur Verfügung gestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die Wirksamkeitsanalyse wurden alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. <u>Analyse der Zielkriterien</u> Die primären und sekundären binären Endpunkte wurden mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests mit den Stratifizierungsfaktoren atopische Vorgeschichte, stabile TCS/TCI-Behandlung und Region adjustiert sowie Antidepressive-Behandlung. Auch die Daten der Studienteilnehmer, die die Behandlung vor Woche 24 abgebrochen haben, werden in die Analyse eingeschlossen. Studienteilnehmer, die verbotene Medikation und/ oder Notfallmedikation vor Woche 24 erhielten oder zu Woche fehlende Daten aufweisen, wurden als Non-Responder gewertet. Für die Ereigniszeitanalysen wurde eine Cox-Regression, adjustiert durch die Stratifizierungsfaktoren sowie Antidepressiva-Behandlung zu Baseline, herangezogen. Kontinuierliche sekundäre Endpunkte wurden mit einem ANCOVA-Modell mit den Stratifizierungsfaktoren (atopische Vorgeschichte, TCS/TCI-Behandlung, Region) sowie Antidepressiva-Behandlung zu Baseline als Kovariaten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgewertet. Es wurde ein Hybrid aus <i>worst observation carried forward</i> (WOCF) und multiple Imputation verwendet. Daten von Teilnehmern, die ausgewählte verbotene Medikamente und/oder Notfallmedikamente erhielten, wurden nach der Medikamenteneinnahme als fehlend eingestuft, und der schlechteste Post-Baseline-Wert zum oder vor dem Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme wurde für die Imputation der fehlenden Werte verwendet. Bei Teilnehmern, die keine verbotenen Medikation und/oder Notfallmedikamente erhielten, wurden auch alle nach dem Abbruch der Behandlung erhobenen Daten in die Analyse einbezogen. Bei diesen Teilnehmern können trotz aller Bemühungen, die Daten nach dem Abbruch der Behandlung zu erheben, noch Daten fehlen. Bei Teilnehmern, die die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen, wurden alle nach dem Abbruch erhobenen Daten in die Analyse einbezogen, und fehlende Daten wurden bei Bedarf mit Hilfe eines WOCF-Ansatzes imputiert. Für Teilnehmer, die die Studie wegen anderer Gründe als mangelnde Wirksamkeit abgebrochen haben, wurde ein Ansatz der multiplen Imputation verwendet, um fehlende Werte zu imputieren.</p> <p>Es wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit alternativen Methoden für den Umgang mit fehlenden Werten und die Handhabung der Patienten, die verbotene Medikation oder Notfallmedikation einnahmen, durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (Weiblich; Männlich)</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Region (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; Westliche Länder)</li> <li>• Territorium (Nordamerika; Europäische Union; Rest der Welt)</li> <li>• Abstammung (Nordamerika, Europäische Union; Rest der Welt)</li> <li>• Ethnie (Hispanisch; Nicht-hispanisch)</li> <li>• Gewicht (&lt; 60 kg; ≥ 60 kg – &lt; 90 kg; ≥ 90 kg)</li> <li>• BMI (&lt; 25; ≥ 25 – &lt; 30; ≥ 30)</li> <li>• Aktuelle Diagnose atopische Dermatitis (Ja; Nein)</li> <li>• Atopische Vorgeschichte (Atopisch; Nicht-atopisch)</li> <li>• Baseline IGA-PN-S (Mittelschwer (3); Schwer (4))</li> <li>• Stabile TCS/TCI-Behandlung (Ja; Nein)</li> <li>• Antidepressiva Behandlung bei Baseline (Ja; Nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Dupilumab: a) 78 b) 77 c) 78  Placebo: a) 82 b) 82 c) 82
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Dupilumab:</u> Unerwünschtes Ereignis: 0 Mangelnde Wirksamkeit: 2 Nichtbefolgen des Protokolls: 0 Studienverfahren: 0 Anderer Grund: 0  <u>Placebo:</u> Unerwünschtes Ereignis: 4 Mangelnde Wirksamkeit: 14 Nichtbefolgen des Protokolls: 2 Studienverfahren: 1 Anderer Grund: 4
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienbeginn</u> Der erste Patient wurde am 16.01.2020 in die Studie eingeschlossen (first patient enrolled). <u>Studienende</u> Der letzte Patient hat die Studie am 22.11.2021 beendet (last patient last treatment).
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde zum geplanten Zeitpunkt beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



Source: Table 5 and Appendix 16-2-1-disposition [16.2.1.1], [16.2.1.2], [16.2.1.3], and [16.2.1.5]

\* Study period = study intervention period + post-intervention follow-up period

<sup>a</sup> A full description of the inclusion and exclusion criteria is provided in the protocol (16-1-1-protocol [5.1] and [5.2]).

<sup>b</sup> None of the "other" reasons for permanent study intervention discontinuation were related to safety or lack of efficacy. All were reported as reason for withdrawal by subject.

Abbildung 4-201: Flow-Chart für die Studie PRIME2

**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 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIME

**Studie: PRIME**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report:  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 (LIBERTY-PN PRIME)	CSR
Statistical Analysis Plan:  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	SAP

**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 PRIME handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 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:

---

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral über ein webbasiertes System (interactive Gruppenzuteilung erfolgte mittels Voice response system (IVRS) oder Interactive web response System (IWRS) mit permutierter Block-Randomisierung).

---

**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:

---

Die Patienten waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

 ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Mortalität**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: WI-NRS****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

---

---

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

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

---

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: Skin-Pain-NRS****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: *Sleep-Quality-NRS*****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: EQ-5D-VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: PGIC****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: PGIS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: PAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: IGA-PN-S****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: IGA-PN-A****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: HADS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: DLQI****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

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

---

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

---

---

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

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

**niedrig**                       **hoch**

**Begründung für die Einstufung:**

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-151 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PRIME2

**Studie: PRIME2**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report:  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 (LIBERTY-PN PRIME2)	CSR
Statistical Analysis Plan:  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	SAP

**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 PRIME handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja     unklar     nein

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

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

---

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral über ein webbasiertes System (interactive Gruppenzuteilung erfolgte mittels Voice response system (IVRS) oder Interactive web response System (IWRS) mit permutierter Block-Randomisierung).

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

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

---

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja     unklar     nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

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

Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

#### Endpunkt: Mortalität

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

Die Analysen für die Wirksamkeit beruhen auf der ITT-Population. 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.

**Endpunkt: WI-NRS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

---

---

**8. 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: Skin-Pain-NRS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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: Sleep-Quality-NRS**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

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**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

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: PGIC****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

---

---

**8. 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: PGIS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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



**8. 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: PAS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

**8. 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: IGA-PN-S****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

**8. 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: IGA-PN-A****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

**8. 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: HADS****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

**8. 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: DLQI****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

**8. 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: Unerwünschte Ereignisse****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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:

---