

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 H

*Eosinophile Ösophagitis bei Erwachsenen und
Jugendlichen ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	32
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	48
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 Patientenrelevante Endpunkte	54
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	70
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	71
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	82
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	113

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	114
4.3.1.3.1	Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT.....	115
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	118
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl	120
4.3.1.3.1.3	Morbidität: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> (DSQ)	124
4.3.1.3.1.4	Morbidität: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> (EoE-SQ)	145
4.3.1.3.1.5	Morbidität: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i> (<i>Dysphagie-PGIC</i>).....	200
4.3.1.3.1.6	Morbidität: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> (<i>Dysphagie-PGIS</i>)	208
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Notfalltherapie.....	213
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: <i>EoE-Impact</i> <i>Questionnaire</i> (EoE-IQ)	217
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	225
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	266
4.3.1.3.2.1	Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen	280
4.3.1.3.2.2	Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert	307
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	365
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	365
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	365
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	365
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	366
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	366
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	366
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	369
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	369
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	370
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	371
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	371
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	372
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	373
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	373
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	373
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	374
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	374
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	374
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	375
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	375
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	376

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	376
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	377
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	387
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	387
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	387
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	387
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	388
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	388
4.6	Referenzliste.....	389
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		394
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		398
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		400
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		401
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		405
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		431

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab.....	33
Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE	34
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab.....	44
Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	54
Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	72
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika der EoE zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Vorherige und aktuelle Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: Biomarker zu Baseline.....	101
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Begleiterkrankungen zu Studienbeginn und zugehörige Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-18: Umsetzung der zVT: Vor-, Begleit- und Hintergrundtherapie der gepoolten Studienpopulation.....	111
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Mortalität.....	118
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-24: Operationalisierung der Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS).....	120
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der EOS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-27: Operationalisierung des DSQ	124
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den DSQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-34: Operationalisierung des EoE-SQ.....	145
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EoE-SQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Dysphagie-PGIC.....	200
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dysphagie-PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Dysphagie-PGIS	208
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dysphagie-PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Anteils der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie	213
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	214
Tabelle 4-60: Operationalisierung des EoE-IQ	217
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EoE-IQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-64: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	225
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht-schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, SUE) – Sensitivitätsanalyse	230
Tabelle 4-68: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund	231
Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	252
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher, schwerer und nicht-schwerer UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie EE-1774 – Subgruppen nach demographischen Parametern.....	268
Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Subgruppen nach krankheitsbezogenen Baseline-Charakteristika.....	272
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der IPD-Meta-Analyse – Demographische Baseline-Charakteristika	281
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der IPD-Meta-Analyse – Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika.....	286
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der Studienteile A und B – Demographische Baseline-Charakteristika	292
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der Studienteile EE-1774 A und B – Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika	299
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei gleichem Signifikanztestergebnis	308
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei unterschiedlichem Signifikanztestergebnis	308

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert mit entgegen gerichteten Effektschätzern und ohne signifikanten Behandlungsunterschied	311
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert mit entgegengerichteten Effektschätzern.....	311
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert und nicht interpretierbaren Effektschätzern	314
Tabelle 4-83: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Alter der gepoolten Population.....	315
Tabelle 4-84: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Alter aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population	316
Tabelle 4-85: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Geschlecht der gepoolten Population.....	324
Tabelle 4-86: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population	326
Tabelle 4-87: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population.....	335
Tabelle 4-88: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population.....	342
Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS zur Behandlung der EoE aus Studienteil B.....	345
Tabelle 4-90: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse atopische Dermatitis in der Vorgeschichte aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population.....	346
Tabelle 4-91: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Asthma bronchiale in der Vorgeschichte aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population.....	351
Tabelle 4-92: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse allergische Rhinitis in der Vorgeschichte aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population.....	356
Tabelle 4-93: Liste der eingeschlossenen RCT	365
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	366
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	367
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	367
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	368
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	368

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	370
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	371
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	371
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	372
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	374
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	374
Tabelle 4-105: Schwellenwerte zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens mittels 95 %-KI des Hedges' g	378
Tabelle 4-106: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE ..	378
Tabelle 4-107: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	387
Tabelle 4-108: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	395
Tabelle 4-109: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	395
Tabelle 4-110: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane.....	396
Tabelle 4-111: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	399
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	406
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie E-1774 A	432
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EE-1774 B	442

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-2: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	123
Abbildung 4-3: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	123
Abbildung 4-4: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	127
Abbildung 4-5: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	127
Abbildung 4-6: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	129
Abbildung 4-7: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	129
Abbildung 4-8: Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	132
Abbildung 4-9: Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	133
Abbildung 4-10: Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	133
Abbildung 4-11: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	134
Abbildung 4-12: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	134

Abbildung 4-13: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A.....	137
Abbildung 4-14: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B.....	138
Abbildung 4-15: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	138
Abbildung 4-16: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	139
Abbildung 4-17: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	139
Abbildung 4-18: Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	142
Abbildung 4-19: Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	143
Abbildung 4-20: Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	143
Abbildung 4-21: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	144
Abbildung 4-22: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	144
Abbildung 4-23: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	148
Abbildung 4-24: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	148
Abbildung 4-25: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	150

Abbildung 4-26: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	150
Abbildung 4-27: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	153
Abbildung 4-28: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	154
Abbildung 4-29: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	154
Abbildung 4-30: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	155
Abbildung 4-31: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	155
Abbildung 4-32: Veränderung des Schweregrads der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	158
Abbildung 4-33: Veränderung des Schweregrads der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	159
Abbildung 4-34: Veränderung des Schweregrads der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	159
Abbildung 4-35: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	160
Abbildung 4-36: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	160
Abbildung 4-37: Veränderung des Schweregrads der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	163
Abbildung 4-38: Veränderung des Schweregrads der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	164
Abbildung 4-39: Veränderung des Schweregrads der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	164

Abbildung 4-40: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	165
Abbildung 4-41: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	165
Abbildung 4-42: Veränderung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A.....	168
Abbildung 4-43: Veränderung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B.....	169
Abbildung 4-44: Veränderung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	169
Abbildung 4-45: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	170
Abbildung 4-46: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g).....	170
Abbildung 4-47: Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	173
Abbildung 4-48: Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	174
Abbildung 4-49: Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	174
Abbildung 4-50: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	175
Abbildung 4-51: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g).....	175
Abbildung 4-52: Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	178

Abbildung 4-53: Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	179
Abbildung 4-54: Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	179
Abbildung 4-55: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	180
Abbildung 4-56: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	180
Abbildung 4-57: Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	183
Abbildung 4-58: Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	184
Abbildung 4-59: Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	184
Abbildung 4-60: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	185
Abbildung 4-61: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	185
Abbildung 4-62: Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A.....	187
Abbildung 4-63: Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B.....	188
Abbildung 4-64: Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	188
Abbildung 4-65: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	189

Abbildung 4-66: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g).....	189
Abbildung 4-67: Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A.....	192
Abbildung 4-68: Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B.....	193
Abbildung 4-69: Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B.....	193
Abbildung 4-70: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz).....	194
Abbildung 4-71: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g).....	194
Abbildung 4-72: Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A.....	197
Abbildung 4-73: Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B.....	198
Abbildung 4-74: Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B.....	198
Abbildung 4-75: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz).....	199
Abbildung 4-76: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g).....	199
Abbildung 4-77: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	203

Abbildung 4-78: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	203
Abbildung 4-79: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	205
Abbildung 4-80: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	205
Abbildung 4-81: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	207
Abbildung 4-82: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	207
Abbildung 4-83: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	210
Abbildung 4-84: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	210
Abbildung 4-85: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	212
Abbildung 4-86: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	212
Abbildung 4-87: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	216
Abbildung 4-88: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	216

Abbildung 4-89: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	220
Abbildung 4-90: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	220
Abbildung 4-91: Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A	222
Abbildung 4-92: Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B	223
Abbildung 4-93: Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B	223
Abbildung 4-94: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	224
Abbildung 4-95: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g).....	224
Abbildung 4-96: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	232
Abbildung 4-97: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	233
Abbildung 4-98: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	233
Abbildung 4-99: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	233
Abbildung 4-100: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	234
Abbildung 4-101: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	234

Abbildung 4-102: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	234
Abbildung 4-103: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	235
Abbildung 4-104: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio).....	235
Abbildung 4-105: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	235
Abbildung 4-106: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	236
Abbildung 4-107: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	236
Abbildung 4-108: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	236
Abbildung 4-109: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	237
Abbildung 4-110: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio).....	237
Abbildung 4-111: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab vs. Placebo (Relatives Risiko)..	238
Abbildung 4-112: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	244

Abbildung 4-113: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	245
Abbildung 4-114: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio).....	245
Abbildung 4-115: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	245
Abbildung 4-116: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	246
Abbildung 4-117: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	246
Abbildung 4-118: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Kopfschmerzen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	246
Abbildung 4-119: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Kopfschmerzen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	247
Abbildung 4-120: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	247
Abbildung 4-121: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	248
Abbildung 4-122: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Erythem an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	248
Abbildung 4-123: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Erythem an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	248
Abbildung 4-124: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Reaktion an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab +	

Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	249
Abbildung 4-125: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Reaktion an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	249
Abbildung 4-126: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Schwellung an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	249
Abbildung 4-127: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Schwellung an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	250
Abbildung 4-128: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	250
Abbildung 4-129: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	250
Abbildung 4-130: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	251
Abbildung 4-131: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	251
Abbildung 4-132: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Diarrhö in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	253
Abbildung 4-133: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Diarrhö in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	253
Abbildung 4-134: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio).....	259
Abbildung 4-135: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	259
Abbildung 4-136: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie +	

Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio; ⁺ : Peto Odds Ratio)	259
Abbildung 4-137: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24 Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	260
Abbildung 4-138: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	260
Abbildung 4-139: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	260
Abbildung 4-140: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	261
Abbildung 4-141: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	261
Abbildung 4-142: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	261
Abbildung 4-143: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	262
Abbildung 4-144: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	262
Abbildung 4-145: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	262
Abbildung 4-146: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	263
Abbildung 4-147: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	263
Abbildung 4-148: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24;	

Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	263
Abbildung 4-149: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	264
Abbildung 4-150: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	264
Abbildung 4-151: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	264
Abbildung 4-152: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺ : Peto Odds Ratio)	265
Abbildung 4-153: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	265
Abbildung 4-154: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) für die Subgruppe Alter ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	319
Abbildung 4-155: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) für die Subgruppe Alter ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko).....	319
Abbildung 4-156: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	320
Abbildung 4-157: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g).....	320
Abbildung 4-158: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu	

Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	321
Abbildung 4-159: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	321
Abbildung 4-160: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	322
Abbildung 4-161: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	322
Abbildung 4-162: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	323
Abbildung 4-163: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	323
Abbildung 4-164: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Geschlecht (weiblich; männlich) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	325
Abbildung 4-165: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Geschlecht (weiblich; männlich) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	325
Abbildung 4-166: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	330
Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert die Subgruppe Einnahme	

von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	330
Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	331
Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	331
Abbildung 4-170: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	332
Abbildung 4-171: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	332
Abbildung 4-172: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	333
Abbildung 4-173: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	333
Abbildung 4-174: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	339
Abbildung 4-175: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und	

B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	339
Abbildung 4-176: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	340
Abbildung 4-177: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	340
Abbildung 4-178: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	341
Abbildung 4-179: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	341
Abbildung 4-180: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)	343
Abbildung 4-181: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)	343
Abbildung 4-182: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	349
Abbildung 4-183: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	349

- Abbildung 4-184: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz) 350
- Abbildung 4-185: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g) 350
- Abbildung 4-186: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz) 354
- Abbildung 4-187: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)..... 354
- Abbildung 4-188: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz) 355
- Abbildung 4-189: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g) 355
- Abbildung 4-190: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz) 360
- Abbildung 4-191: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)..... 360
- Abbildung 4-192: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-

1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	361
Abbildung 4-193: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	361
Abbildung 4-194: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	362
Abbildung 4-195: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	362
Abbildung 4-196: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	363
Abbildung 4-197: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	363
Abbildung 4-198: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)	364
Abbildung 4-199: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)	364
Abbildung 4-200: CONSORT-Flow-Chart für Studie EE-1774 Teil A	427
Abbildung 4-201: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1774 Teil B.....	428
Abbildung 4-202: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1774 Teil A/C.....	429
Abbildung 4-203:CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1774 Teil B/C	430

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5	<i>Asthma Control Questionnaire-5</i>
AD	Atopische Dermatitis (<i>Atopic Dermatitis</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSQ	<i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>
EDC	<i>Electronic data capture</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EoE-EREFS	EoE-Endoskopischer Referenzscore
EoE-IQ	<i>EoE Impact Questionnaire</i>
EoE-SQ	<i>EoE Symptom Questionnaire</i>
eos	Eosinophile
EOS	Ösophageale intraepitheliale Eosinophile
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
hpf	Hochauflösendes Gesichtsfeld (<i>high power field</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IgE	Immunglobulin E
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS/IWRS	<i>Interactive voice/web response system</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MH	Mantel-Haenszel
MI	Multiple Imputation
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (<i>Mixed effect Model Repeated Measurement</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert/adjustierter Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz

NB	Nicht berechnet
NE	Nicht Evaluierbar
OR	Odds Ratio
PGA	<i>Physician Global Assessment</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>
POEM	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PT	<i>Preferred Term</i>
Q2W	Zweiwöchentliche Gabe
QW	Wöchentliche Gabe
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RQLQ(S)	<i>Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
s. c.	subkutan
SCS	Systemische Kortikosteroide (<i>systemic corticosteroids</i>)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	System-Organ-Klasse (<i>System Organ Class</i> nach MedDRA)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCS	Topische Kortikosteroide (<i>topical corticosteroids</i>)
TNSS	<i>Total Nasal Symptom Score</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse

WHO	<i>World Health Organization</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 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Als Vergleichstherapie wurde als Ergebnis der G-BA Beratung eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Als mögliche Komparatoren, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Frage kommen, wurden Budesonid und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) vom G-BA benannt [1].

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Grundlage der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmeninterne Datenbanken herangezogen und systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Mit den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 wurden zwei RCTs mit einer Dauer von jeweils 24 Wochen identifiziert, die die Behandlung mit Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE untersuchen. Als Datenquellen werden die Studienberichte 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: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Kontraindikation oder Intoleranz nicht infrage kommt.	A1	Die Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Intervention	E2	Behandlung mit 300 mg Dupilumab einmal wöchentlich (QW) als subkutane Injektion	A2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Komparator	E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Budesonid und PPI als mögliche Komparatoren	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	RCT	A5	Die Studie ist keine RCT
Studiendauer	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.
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]

PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Die Darstellung der in der Literaturrecherche identifizierten Studienteile A und B der Studie EE-1774 erfolgt entsprechend dem Standard des CONSORT-Statements (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene gemäß den

Angaben aus Anhang 4-F beschrieben. Die Nutzenbewertung basiert auf einer IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B der Studie EE-1774.

Bei den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien, die unabhängig voneinander und ohne Überschneidung der Studienpopulationen durchgeführt wurden. Die Studienteile untersuchen dabei die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studienteile werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Im Anschluss erfolgt in Abschnitt 4.4 eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise unter der Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der Endpunkte und der Evidenzstufe.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-2 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE anhand der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse aus den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 herangezogen. Die Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind in grau hervorgehoben und die Effektschätzer markiert. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studienteile EE-1774 A und B.

Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Mortalität			
Anzahl UE mit Todesfolge		Keine Ereignisse aufgetreten	Größerer oder geringerer Nutzen nicht belegt
Morbidität			
Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)			
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	OR	23,64 [9,89; 56,55]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	9,52 [4,53; 19,98]; < 0,0001	
	RD	54,67 [44,81; 64,52]; < 0,0001	
DSQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	OR	2,99 [1,75; 5,12]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	1,72 [1,31; 2,25]; < 0,0001	
	RD	26,57 [13,83; 39,30]; 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer	OR	3,30 [1,92; 5,67]; < 0,0001	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen	
Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2,3 und 4)	RR	2,00 [1,46; 2,76]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß gering	
	RD	28,25 [15,84; 40,67]; < 0,0001		
Veränderung des DSQ- Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert	MWD	-10,47 [-14,277; -6,670]; < 0,0001		
	Hedges'g	-0,72 [-0,980; -0,458]		
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamt- scores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert	MWD	-14,68 [-20,081; -9,272]; < 0,0001		
	Hedges'g	-0,71 [-0,968; -0,447]		
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert	MWD	-4,31 [-6,200; -2,413]; < 0,0001		
	Hedges'g	-0,59 [-0,854; -0,332]		
EoE-SQ				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte im EoE-SQ- Schweregrad-Score	OR	1,39 [0,81; 2,38]; 0,2304		
	RR	1,24 [0,88; 1,76]; 0,2151		
	RD	7,65 [-4,75; 20,05]; 0,2258		
Veränderung des EoE-SQ- Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,97 [-3,251; -0,679]; 0,0027		
	Hedges'g	-0,43 [-0,705; -0,147]		
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ- Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,77 [-1,358; -0,172]; 0,0115		
	Hedges'g	-0,36 [-0,632; -0,080]		
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE- SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,27 [-0,758; 0,218]; 0,2787		
	Hedges'g	-0,15 [-0,435; 0,125]		
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schwere- grad-Scores zum Ausgangs- wert	MWD	-0,98 [-1,539; -0,412]; 0,0007		
	Hedges'g	-0,49 [-0,770; -0,206]		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3,2 Punkte im EoE-SQ- Häufigkeits-Score	OR	1,87 [1,05; 3,30]; 0,0325		
	RR	1,54 [1,04; 2,29]; 0,0315		
	RD	13,34 [1,33; 25,35]; 0,0304		
Veränderung des EoE-SQ- Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,64 [-2,384; -0,890]; < 0,0001		
	Hedges'g	-0,61 [-0,891; -0,332]		
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ- Häufigkeits-Scores zum	MWD	-0,31 [-0,543; -0,077]; 0,0092		
	Hedges'g	-0,37 [-0,642; -0,091]		

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Ausgangswert			
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE- SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,20 [-0,417; 0,018]; 0,0721	
	Hedges'g	-0,26 [-0,534; 0,023]	
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ- Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,49 [-0,722; -0,249]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,58 [-0,856; -0,296]	
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ- Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,36 [-0,639; -0,090]; 0,0092	
	Hedges'g	-0,37 [-0,649; -0,092]	
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ- Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,33 [-0,489; -0,174]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,58 [-0,853; -0,303]	
Dysphagie-PGIC			
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie- PGIC = 0, 1 oder 2)	OR	4,81 [2,59; 8,94]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	1,55 [1,30; 1,85]; < 0,0001	
	RD	30,54 [19,60; 41,47]; < 0,0001	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	OR	4,58 [2,64; 7,94]; < 0,0001	
	RR	2,07 [1,56; 2,74]; < 0,0001	
	RD	35,97 [24,22; 47,72]; < 0,0001	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)	OR	4,68 [2,45; 8,91]; < 0,0001	
	RR	2,99 [1,84; 4,84]; < 0,0001	
	RD	28,34 [17,67; 39,01]; < 0,0001	
Dysphagie-PGIS			
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	OR	3,47 [1,88; 6,39]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	2,40 [1,54; 3,76]; 0,0001	
	RD	23,93 [12,97; 34,90]; < 0,0001	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	OR	0,80 [0,48; 1,33]; 0,3862	
	RR	0,88 [0,67; 1,17]; 0,3880	
	RD	-5,63 [-18,33; 7,06]; 0,3844	
Notfalltherapie			
Anteil der Patienten mit	OR	0,29 [0,06; 1,33]; 0,0804	Kein größerer oder

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
≥ 1 Notfalltherapie	RR	0,29 [0,06; 1,33]; 0,1097	geringerer Nutzen
	RD	-4,27 [-9,20; 0,66]; 0,0897	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EoE-IQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	OR	2,39 [1,39; 4,11]; 0,0017	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,64 [1,21; 2,24]; 0,0016	
	RD	20,39 [8,05; 32,73]; 0,0016	
Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert	MWD	-0,34 [-0,492; -0,183]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,61 [-0,885; -0,330]	
Verträglichkeit			
Gesamtraten			
UE	OR	1,87 [0,98; 3,57]; 0,0582	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,13 [0,99; 1,28]; 0,0795	
	RD	9,52 [-0,76; 19,80]; 0,0694	
Schwere UE	OR	4,08 [0,84; 19,86]; 0,0809	
	RR	3,85 [0,83; 17,84]; 0,0850	
	RD	4,92 [-1,86; 11,71]; 0,1543	
SUE	OR	3,50 [0,71; 17,36]; 0,1244	
	RR	3,36 [0,71; 15,97]; 0,1271	
	RD	4,11 [-0,66; 8,88]; 0,0907	
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	1,46 [0,24; 9,00]; 0,6818	
	RR	1,44 [0,24; 8,54]; 0,6853	
	RD	1,43 [-3,82; 6,68]; 0,5917	
UESI	OR	2,34 [0,58; 9,35]; 0,2290	
	RR	2,24 [0,59; 8,49]; 0,2348	
	RD	3,67 [-3,31; 10,66]; 0,3014	
UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR	0,69 [0,38; 1,25]; 0,2159	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,75 [0,48; 1,18]; 0,2120	
	RD	-6,78 [-17,75; 4,19]; 0,2247	
PT: Diarrhö	OR	0,27 [0,07; 1,01] 0,0525	
	RR	0,29 [0,08; 1,02] 0,0545	
	RD	-6,58 [-12,36; -0,79] 0,0260	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR	0,23 [0,08; 0,66] 0,0061	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,27 [0,10; 0,70] 0,0071	
	RD	-13,10 [-23,26; -2,94] 0,0118	
PT: Ausschlag ^a EE-1774 Teil A	OR	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344	
	RR	NE	
	RD	NE	
PT: Atopische Dermatitis ^a EE-1774 Teil A	OR	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344	
	RR	NE	
	RD	NE	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR	0,59 [0,28; 1,23] 0,1580	
	RR	0,64 [0,34; 1,20] 0,1613	
	RD	-6,54 [-15,48; 2,40] 0,1511	
PT: Kopfschmerzen	OR	0,56 [0,22; 1,42] 0,2219	
	RR	0,59 [0,25; 1,38] 0,2248	
	RD	-4,61 [-11,78; 2,56] 0,2067	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,07 [0,64; 1,80] 0,7973	
	RR	1,04 [0,77; 1,41] 0,7967	
	RD	1,63 [-10,90; 14,17] 0,7975	
PT: Erythem an der Injektionsstelle	OR	0,74 [0,33; 1,66] 0,4654	
	RR	0,76 [0,37; 1,57] 0,4635	
	RD	-2,90 [-10,99; 5,19] 0,4807	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	1,12 [0,58; 2,16] 0,7266	
	RR	1,09 [0,64; 1,86] 0,7387	
	RD	2,07 [-7,87; 12,00] 0,6822	
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	OR	5,33 [1,49; 19,05] 0,0103	
	RR	4,80 [1,42; 16,24] 0,0120	
	RD	9,73 [3,20; 16,26] 0,0036	
PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	OR	1,55 [0,58; 4,18] 0,3809	
	RR	1,50 [0,60; 3,76] 0,3836	
	RD	3,10 [-3,55; 9,75] 0,3599	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	1,42 [0,80; 2,52] 0,2239	
	RR	1,29 [0,85; 1,94] 0,2268	
	RD	7,11 [-4,31; 18,52] 0,2212	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
PT: Nasopharyngitis EE-1774 Teil A	OR	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143	
	RR	1,16 [0,33; 4,09] 0,8144	
	RD	1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen EE-1774 Teil A	OR	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143	
	RR	1,16 [0,33; 4,09] 0,8144	
	RD	1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136	
SOC: Untersuchungen EE-1774 Teil A	OR	0,67 [0,14; 3,30] 0,6214	
	RR	0,70 [0,16; 2,98] 0,6219	
	RD	-3,11 [-15,61; 9,38] 0,6212	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	0,78 [0,38; 1,60] 0,4926	
	RR	0,81 [0,44; 1,50] 0,5041	
	RD	-3,63 [-12,75; 5,48] 0,4331	
<p>Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studienteile EE-1774 A und B. Sofern die Kriterien der Dossievorlage nicht auf die Darstellung der SOC und PT der IPD-Meta-Analyse zutreffen, werden die Ergebnisse auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Die Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind in grau hervorgehoben und die Effektschätzer markiert.</p> <p>a: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio nach Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt.</p> <p>DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Intraepitheliale ösophageale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; KI: Konfidenzintervall; MWD: adjustierte Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studie EE-1774 zu Woche 24 für Dupilumab in zahlreichen untersuchten Morbiditätsendpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine statistisch signifikante und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Über nahezu alle untersuchten Endpunkte hinweg zeigen sich ausschließlich Vorteile zugunsten von Dupilumab. Diese umfassen das gesamte Spektrum der klinischen Manifestation der EoE. So wurde unter Dupilumab eine Abschwächung schwerwiegender EoE-typischer Symptome wie Schluckbeschwerden und Schmerzen beim Schlucken fester Nahrung erzielt (DSQ, Dysphagie-PGIC, Dysphagie-PGIS).

Die statistisch signifikante Verbesserung weiterer EoE-Symptome wie „Brustschmerzen“, „brennendes Gefühl in der Brust“, „Erbrechen“ oder „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in

den Hals gelangt“, bestätigen die umfassende Verbesserung der Symptomatik (EoE-SQ). Die klinisch relevante Verbesserung der Häufigkeit des Auftretens aller EoE-Symptome sowie insbesondere die klinische Relevanz des Schweregrads bzw. der Häufigkeit der Symptome „brennendes Gefühl in der Brust“ und „Erbrechen“ unterstreichen die Vorteile von Dupilumab gegenüber der zVT.

Die statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) – dem maßgeblichen histologischen Parameter für Diagnose und Therapie der EoE – bestätigt auch histologisch die bisher in der Patientenpopulation nicht erreichte, deutliche Verbesserung der Krankheitsursache und Symptomatik.

Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung spiegelt sich zudem in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider (EoE-IQ).

Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 52 aus Teil C der Studie EE-1774 bestätigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht – gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse – für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen gegenüber.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten deutlichen Verbesserung der schwerwiegenden Symptomatik, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergeht, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil wird somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

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

Population

Dupilumab ist gemäß Fachinformation zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, zugelassen [3].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab, das als subkutane Injektion verabreicht wird. Für Patienten ab 12 Jahren werden 300 mg Dupilumab einmal wöchentlich (QW) injiziert, wobei keine Anpassung der Dosierung an das Körpergewicht der Patienten erfolgt. Eine von der Erhaltungsdosis abweichende Initialdosis wird bei Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet nicht verabreicht.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, lautet:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) stellen mögliche Komparatoren dar, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Frage kommen [1].

Endpunkte

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

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) berichtet

Morbidität

- Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)
- *Dysphagia Symptom Questionnaire* (DSQ)
- *EoE-Symptom Questionnaire* (EoE-SQ)
- *Patient Global Impression of Change of Dysphagia* (Dysphagie-PGIC)
- *Patient Global Impression of Severity of Dysphagia* (Dysphagie-PGIS)
- Notfalltherapie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *EoE-Impact Questionnaire* (EoE-IQ)

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von speziellem Interesse (UESI)

Studientyp

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. 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 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: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Kontraindikation oder Intoleranz nicht in Frage kommt.	A1	Die Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Intervention	E2	Behandlung mit 300 mg Dupilumab wöchentlich (QW) als subkutane Injektion	A2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Komparator	E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Budesonid und PPI als Komparatoren	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	RCT	A5	Die Studie ist keine RCT
Studiendauer	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.
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]
EoE: Eosinophile Ösophagitis; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zur Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Dupilumab [3]. In Bezug auf die Intervention werden daher nur Studien berücksichtigt, bei denen Dupilumab in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 13.05.2022 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (mit Budesonid und PPI als möglichen Komparatoren) festgelegt [1]. Auch die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch.

Da es sich bei EoE um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine Mindestdauer der Studien von 24 Wochen vorausgesetzt. Da RCTs mit der geringsten Ergebnisunsicherheit assoziiert sind, wird nur dieser Studientyp in der Recherche berücksichtigt.

Des Weiteren werden nur Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorlag, da andere Publikationstypen nicht die Kriterien des CONSORT-Statements erfüllen und somit eine Beurteilung der Studien nicht gewährleistet werden kann.

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.

Zur Identifikation relevanter Studien wird die bibliographische Literaturrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Für die Datenbanken Embase und MEDLINE wird der RCT-Filter nach Wong 2006 verwendet [4]. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Die Ergebnisse der systematischen bibliographischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register *Clinicaltrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) und das *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. hinsichtlich Studientyp oder Zeitraum werden nicht vorgenommen.

Die Suche nach Studien, deren Ergebnisberichte bereits anderweitig identifiziert wurden, wird in den Datenbanken *AMIce* und *EMA Clinical Data* durchgeführt. Entsprechend der Dossier-vorlage wird die Suchstrategie für diese Datenbanken nicht dokumentiert.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien wurde über die allgemeine Suchfunktion mit „Dupilumab“ als Suchbegriff durchgeführt.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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

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

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

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektierten zwei Personen unabhängig voneinander die in der bibliographischen Literaturrecherche und in der Registersuche identifizierten Treffer. Die Ein- und Ausschlusskriterien zu Endpunkten wurden nur auf Volltextebene berücksichtigt.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregister-einträgen wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei 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 wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCTs beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCTs relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Es liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn mit großer Wahrscheinlich-

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

Abschließend wurde unter Beachtung 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 Aspekts verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgt unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements. Gemäß der Dossiervorlage wurden für die eingeschlossene Studie Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studien-

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

protokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-Flow-Chart für jeden Studienteil 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 Studienpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die demographischen Daten, krankheitsspezifischen Charakteristika sowie Informationen zur Vorbehandlung und Begleitbehandlung zu Studienbeginn dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu beschreiben.

Folgende Patientencharakteristika werden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

Demographische Parameter

- Alter
- Altersgruppe
- Ethnizität
- Abstammung („race“)
- Geschlecht

- Körpergröße
- Gewicht
- Gewichtsklasse
- *Body Mass Index* (BMI)
- BMI-Kategorie
- Region
- Land

Krankheitscharakteristika der EoE zu Baseline

- Krankheitsdauer der EoE
- Alter bei Beginn der EoE
- DSQ
- Anzahl der Tage mit Dysphagie
- EoE-IQ
- EoE-SQ
- PGIS
- Zahl der Eosinophilen (eos) in Biopsien aus drei verschiedenen Abschnitten des Ösophagus (proximal, zentral und distal)
- EoE-Endoskopischer Referenzscore (EoE-EREFS) mit/ohne Strikturen je nach Ösophagusregion
- *Histological Grade-Score*
- *Histological Stage-Score*

Vorherige und aktuelle Therapien

- Vorherige topische Kortikosteroide (TCS) für EoE
- Vorherige TCS für EoE wirksam
- Vorherige Biopsie mit ≥ 15 eos/hpf nach achtwöchiger PPI-Therapie
- PPI-Therapie bei Randomisierung
- Vorherige Ösophagusdilatation
- Alter zum Zeitpunkt der ersten vorherigen Ösophagusdilatation
- Vorherige Anwendung von TCS und vorherige Ösophagusdilatation
- Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings
- Eliminationsdiät in der Vergangenheit

- Eliminationsdiät für EoE zum Zeitpunkt des Screenings
- Allergiebasierte Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings

Biomarker zu Baseline

- Eosinophilenzahl im peripheren Blut
- Gesamt Immunglobulin E (IgE) im Serum

Begleiterkrankungen zu Studienbeginn und zugehörige Krankheitscharakteristika

- Atopische Dermatitis (AD) in der Vorgeschichte
- *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM)
- Asthma bronchiale in der Vorgeschichte
- *Asthma Control Questionnaire-5* (ACQ-5)
- Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte
- *Total Nasal Symptom Score* (TNSS)
- *Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ(S)+12)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Da die erhobenen Endpunkte und die Operationalisierung aus den Studienteilen A und B der Phase-III-Studie EE-1774 übereinstimmen, werden die Endpunkte gemeinsam betrachtet. Die Übersicht der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte erfolgt anhand der *Full Analysis Set*-Population (FAS) unter der Berücksichtigung aller Patienten, unabhängig vom Einsatz einer Notfalltherapie. Die Ergebnisse beruhen auf einem Addendum, welches die Ergebnisse zu Studienende enthält, die u. a. aufgrund der COVID-19 Pandemie erst nach dem finalen Datenschnitt erhoben wurden.

Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der berichteten Todesfälle
Morbidität	
Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf
<i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> (DSQ)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im

Endpunkt	Operationalisierung
	<p>modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des DSQ im Vergleich zum Ausgangswert: <ul style="list-style-type: none"> ○ des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) ○ des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) ○ der Frage 4 (Schmerz) des DSQ
<i>EoE-Symptom Questionnaire</i> (EoE-SQ)	<p><u>EoE-Symptomschwere gemäß EoE-SQ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score • Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert • Veränderung der einzelnen Symptome des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert <p><u>EoE-Symptommhäufigkeit gemäß EoE-SQ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score • Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert • Veränderung der einzelnen Symptome des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
<i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i> (Dysphagie-PGIC)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 oder 2) • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)
<i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> (Dysphagie-PGIS)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)
Notfalltherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<i>EoE-Impact Questionnaire</i> (EoE-IQ)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ • Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (entsprechend der Kriterien der	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis

Endpunkt	Operationalisierung
Dossievorlage)	
DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> ; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i> ; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOS: ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i> ; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Patientenrelevanz und Validität

EoE ist eine chronische und progrediente Erkrankung, die jedoch keinen tödlichen Verlauf aufweist. Die Behandlung der EoE beruht daher auf einer Verbesserung der Morbidität und Lebensqualität der Patienten. Studien im Indikationsgebiet sind nicht darauf ausgelegt, Mortalität zu untersuchen, auch wenn das Überleben der Patienten (bzw. eine mögliche Verlängerung des Überlebens) grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der UEs erfasst. Es werden alle Studienteilnehmer mit einem tödlich verlaufenden UE während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase gezählt.

Darstellung im Dossier:

- Anzahl UE mit Todesfolge

Morbidität

Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)

Patientenrelevanz und Validität

Durch den Kontakt mit Allergenen und der daraus resultierenden gesteigerten Typ-2-Entzündung kommt es bei EoE zu einer chronischen Entzündung der Ösophagalmukosa, die sich in Symptomen wie Dysphagie und Bolusimpaktion manifestieren kann [5]. Charakteristisch ist dabei die Infiltration der Ösophagalmukosa mit Immunzellen, darunter Eosinophile und Mastzellen, wobei die erhöhte Eosinophilenzahl zum Gewebeumbau des Ösophagus-epithels bei EoE führt [6]. Als zuverlässiger Marker zur Beurteilung des Ausmaßes der Entzündung ist die Eosinophilenzahl sowohl ein wichtiges Diagnosekriterium der EoE als auch ein Marker für das histologische Therapieansprechen [7]. Durch die hohe Anzahl der Eosinophilen kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung verschiedener Typ-2-Zytokine und weiteren Bestandteilen der eosinophilen Granula in der Ösophagalmukosa, wobei die Aktivität der Eosinophilen mit dem Ausmaß der Schluckbeschwerden korreliert [8]. Eine Reduktion der Eosinophilenzahl in der Ösophagalmukosa ist daher aus Sicht von Sanofi patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Reduktion der Eosinophilenzahl auf ≤ 6 eos/hpf wurde mittels Ösophagusbiopsien bestimmt. Hierzu wurden 6 Proben aus 3 unterschiedlichen Regionen des Ösophagusepithels (2 proximale, 2 distale und 2 zentrale Biopsien) entnommen. Die Anzahl der Eosinophilen in den Biopsien wurde von einem verblindeten Studienpathologen bestimmt. Die Spitzenzahl der Eosinophilen ergibt sich aus der maximalen Anzahl an Eosinophilen in der am schwersten entzündeten Gewebeprobe. Zur Bewertung des histologischen Ansprechens wurde eine Ösophagusbiopsie während des Screenings (Visite 2), zu Woche 24 (Ende der randomisierten Behandlungsphase) sowie zu Woche 52 (Ende der offenen Behandlungsphase) durchgeführt.

Darstellung im Dossier:

- Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)

Patientenrelevanz und Validität

Dysphagie zählt zu den häufigsten Symptomen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE [9]. Die Patienten nehmen die Dysphagie als Gefühl eines eingengten Ösophagus wahr, in dem die aufgenommene Nahrung stecken bleibt [10]. Aufgrund der Schluckbeschwerden meiden die Patienten bestimmte Nahrungsmittel oder entwickeln Strategien, um die feststeckende Nahrung zu entfernen. In Folge dauert die Nahrungsaufnahme bei den Patienten häufig länger als bei Gesunden, sodass die Patienten Mahlzeiten in Gesellschaft meiden [11, 12]. Neben der direkten Beeinträchtigung der betroffenen Patienten in ihrem Alltag und der Wahrnehmung ihrer Funktion, führen die Vermeidungsstrategien und veränderten Essgewohnheiten zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Dysphagie ist somit unmittelbar patientenrelevant. Auch nach Aussage des G-BA im Beratungsgespräch vom 13.05.2022 ist Dysphagie ein patientenrelevantes Symptom der EoE [1].

Der DSQ ist ein Instrument zur Erfassung der patientenberichteten Häufigkeit und Schwere der Dysphagie beim Schlucken fester Nahrung sowie der Schwere des damit verbundenen Schmerzes. Für den DSQ liegen 2 Validierungsstudien mit erwachsenen und jugendlichen EoE-Patienten vor. In der Studie von Dellon et al. wurde der DSQ in einem 2-stufigen Prozess entwickelt und validiert. Im ersten Schritt wurden die im DSQ umfassten Fragen zu Symptomen der EoE mittels einer gezielten Literaturrecherche, vorhandenen Erhebungsinstrumenten, Expertenbefragung und kognitiven Interviews mit Jugendlichen (12–17 Jahre) und Erwachsenen mit EoE konzipiert. Die psychometrischen Eigenschaften des Fragebogens wurden anschließend in einer Feldstudie mit 37 Jugendlichen und Erwachsenen (12–43 Jahre) mit EoE untersucht und bestätigt [10]. In dieser Studie konnte eine gute Inhaltsvalidität und Reliabilität des Fragebogens, einschließlich einer Korrelation des DSQ mit der patientenberichteten Anzahl der Tage mit Dysphagie ($r = 0,96$; $p < 0,001$) nachgewiesen werden [10].

In einer weiteren Validierungsstudie von Hudgens et al. mit 93 Erwachsenen und Jugendlichen (11–40 Jahre) war der DSQ in der Lage, Veränderungen von Symptomen zu detektieren [13]. Des Weiteren konnte eine hohe Test-Retest-Reliabilität ($r = 0,82$) nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Konstruktvalidität zeigte sich ein schwacher Zusammenhang zwischen dem DSQ und der Bewertung durch den Arzt mittels *Physician Global Assessment (PGA) of disease activity* (Korrelationskoeffizient: $r = 0,2587$).

In der im Dossier dargestellten Studie EE-1774 wurde eine modifizierte Version des DSQ verwendet. Patienten, die seit dem Aufwachen am Berichtstag keine feste Nahrung zu sich genommen hatten, wurden mithilfe der Frage 1a zur Vermeidung der Aufnahme fester Nahrung aufgrund von Schwierigkeiten beim Schlucken befragt (s. Abschnitt zur Operationalisierung). Da Frage 1a nicht in die Berechnung des DSQ-Gesamtscores mit eingeht und keinen Einfluss auf die Beantwortung der übrigen Fragen hat, sind die Ergebnisse der Validierungsstudien uneingeschränkt auf den modifizierten DSQ übertragbar.

Die Validität des modifizierten DSQ wurde zusätzlich in der für das vorliegende Dossier relevanten Phase-III-Studie EE-1774 untersucht und bestätigt [14]. Dabei zeigte sich eine hohe Test-Retest-Reliabilität mit Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0,92 bis 0,97 bei Patienten mit stabilem PGIS bzw. PGIC zwischen Woche 20 und 24 in Teil A und B der Studie. Die ermittelten ICC-Werte liegen deutlich über dem empfohlenen Grenzwert von 0,75 für eine akzeptable Reliabilität [15].

Die Konstruktvalidität des DSQ wurde mittels Korrelation mit anderen patientenberichteten Instrumenten zu Baseline und Woche 24 der Phase-III-Studie bestätigt. So zeigte sich beispielsweise zwischen dem DSQ-Gesamtscore und den EoE-spezifischen Instrumenten PGIS, EoE-SQ (Schwere- und Häufigkeits-Score) und EoE-IQ eine mittlere bis starke [16] bzw. moderate [17] Korrelation ($r = 0,33-0,51$) zu Baseline sowie eine mittlere bis starke [16] bzw. moderate [17] Korrelation ($r = 0,56-0,61$) zu Woche 24 [14].

In der Phase-III-Studie war der DSQ außerdem in der Lage, mittels Dysphagie-PGIS und Dysphagie-PGIC gemessene Veränderungen der Dysphagie-Symptomatik verlässlich zu detektieren [14].

Zusammenfassend handelt es sich beim DSQ, einschließlich der in der Studie eingesetzten modifizierten Version um ein reliables und valides Instrument zur Erfassung der patientenberichteten Dysphagie.

Der DSQ, einschließlich der in der Studie eingesetzten modifizierten Version ist somit ein valides und reliables Instrument zur Erfassung der patientenberichteten Dysphagie-Symptomatik bei Jugendlichen und Erwachsenen mit EoE. Der G-BA hat im Beratungsgespräch am 13.05.2022 die Eignung des Instruments zur Erfassung der Dysphagie bei EoE-Patienten sowie zur Messung klinisch relevanter Veränderungen bestätigt [1].

Operationalisierung

Der DSQ besteht aus 4 Fragen, die mittels elektronischem Patiententagebuch täglich nach der letzten Mahlzeit aber noch vor dem Schlafengehen von den Patienten beantwortet wurden:

1. Haben Sie feste Nahrung gegessen, seit Sie heute Morgen aufgewacht sind?

- a. Falls Frage 1 mit „Nein“ beantwortet wurde: Haben sie feste Nahrung aufgrund von Schwierigkeiten beim Schlucken fester Nahrung vermieden?
2. Ist die Nahrung langsam heruntergegangen oder in Ihrem Hals stecken geblieben, seit Sie heute Morgen aufgewacht sind?
3. Während der größten Schwierigkeiten, die Sie heute beim Schlucken von Nahrung hatten (während der letzten 24 Stunden), mussten Sie irgendetwas tun, um die Nahrung herunterzuschlucken oder sich Erleichterung zu verschaffen?
4. Die folgende Frage bezieht sich auf den Schmerz, den Sie während des Schluckens von Nahrung erlebt haben. Was war der schlimmste Schmerz, den Sie während des Schluckens von Nahrung in den letzten 24 Stunden hatten?

In der adaptierten Version des DSQ wurde Frage 1a ergänzt. Hierbei sollten die Patienten Frage 1a zusätzlich beantworten, falls Frage 1 von den Patienten zuvor mit „Nein“ beantwortet wurde. Wenn Frage 1 mit „Ja“ beantwortet wurde, wurden die Fragen 2–4 des DSQ unverändert gestellt. Bei Beantwortung der zweiten Frage mit „Nein“ wurde ein Punktwert von 0 vergeben und die weiteren Fragen wurden nicht gestellt.

In die Berechnung des DSQ-Gesamtscores gehen die Punktwerte für Frage 2 („Ja“ = 2 Punkte; „Nein“ = 0 Punkte) und Frage 3 (5-Punkte-Skala: 0 Punkte = „Verbesserung ohne Hilfe“ bis 4 Punkte = „Verbesserung mit ärztlicher Hilfe“) ein. Hierbei wurde ein adjustierter Summenscore über die letzten 14 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt ermittelt, wobei mindestens 8 Werte vorliegen mussten. Der Gesamtscore kann dabei Werte von 0–84 annehmen, wobei ein hoher Wert auf eine häufig auftretende oder schwerwiegende Dysphagie hindeutet. Zusätzlich wird im vorliegenden Dossier eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 12,6 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) dargestellt.

Frage 4 des DSQ bezieht sich auf Schmerzen beim Schlucken fester Nahrung. Die Beantwortung der 4. Frage erfolgt anhand einer 5-Punkte-Skala (0 = „keine Schmerzen“ bis 4 = „sehr starke Schmerzen“). In der Entwicklungsstudie von Dellon et al. wurde „Schmerz“ von befragten EoE-Patienten als weniger relevantes Symptom der EoE eingestuft, weshalb die Frage nicht in den ursprünglichen EoE-Gesamtscore eingeht [10]. In der Phase-III-Studie war daher eine separate Auswertung von Frage 4 präspezifiziert. Dazu wurde ein adjustierter Summenscore über die letzten 14 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt ermittelt, wobei mindestens 8 Werte vorliegen mussten. Der Summenscore für Frage 4 kann dabei Werte von 0–56 annehmen, wobei ein höherer Wert eine höhere Symptomlast durch Schmerzen im Zusammenhang mit Dysphagie angibt.

Da Schmerz uneingeschränkt ein patientenrelevantes Symptom ist und dies vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt wurde [1], wurde für das Dossier eine post-hoc Analyse des DSQ-Gesamtscores unter Berücksichtigung der Fragen 2–4 durchgeführt. Der modifizierte Gesamtscore kann Werte von 0–140 annehmen.

Zusätzlich werden im vorliegenden Dossier Responderanalysen mit einer Relevanzschwelle von 12,6 Punkten (DSQ-Gesamtscore: Fragen 2 und 3) bzw. 21 Punkten (modifizierter DSQ-

Gesamtscore: Fragen 2, 3 und 4) dargestellt. Den Vorgaben der Dossievorlage folgend, entsprechen die Relevanzschwellen jeweils 15 % der Skalenspannweite.

Darstellung im Dossier:

Hauptanalysen:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)

Nebenanalyse:

- Veränderung des DSQ im Vergleich zum Ausgangswert:
 - des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3)
 - des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4)
 - der Frage 4 (Schmerz) des DSQ

EoE-Symptom Questionnaire (EoE-SQ)

Patientenrelevanz und Validität

Neben der Dysphagie leiden Patienten mit EoE unter weiteren typischen Symptomen, die die Patienten in ihrem Alltag beeinträchtigen. Hierzu zählen unter anderem Brustschmerzen, Bauchschmerzen, Bolusimpaktion, Brennen in der Brust, Erbrechen oder Reflux [7, 18]. Zudem treten im Zusammenhang mit Schmerzen und dem Unwohlsein der Patienten vermehrt Schlafstörungen bei EoE-Patienten auf [19]. Die Symptome werden von den Patienten als unangenehm oder sogar bedrohlich wahrgenommen. Das Steckenbleiben von Nahrung kann eine Behandlung in der Notaufnahme erforderlich machen [9]. Die EoE-Symptome schränken die Betroffenen in ihrem Alltag stark ein und beeinträchtigen ihre Lebensqualität [20].

Der EoE-SQ misst die Häufigkeit und die Schwere krankheitsspezifischer Symptome der EoE außer Dysphagie und Schmerzen beim Schlucken und ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Der EoE-SQ wurde mithilfe einer fokussierten Literaturrecherche, Expertenbefragung und mittels kognitiven Interviews entwickelt und anhand der Phase-III-Studie EE-1774 validiert [21, 22]. Es konnte gezeigt werden, dass der EoE-SQ relevante Symptome von EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen detektiert und dabei eine gute Konstruktvalidität und Reliabilität aufweist. Des Weiteren zeigten die kognitiven Interviews, dass die Anweisungen, Fragestellungen, Antwortmöglichkeiten und Berichtszeiträume des EoE-SQ für Erwachsene und Jugendliche geeignet sind, um die Symptome verlässlich zu erheben.

Operationalisierung

Der EoE-SQ umfasst Fragen zu folgenden 5 Symptomen: (1) Brustschmerzen, (2) Bauchschmerzen, (3) Brennendes Gefühl in der Brust, (4) Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt und (5) Erbrechen.

Die *Häufigkeit* der Symptome wird von den Patienten selbst in Bezug auf die zurückliegenden 7 Tage anhand einer 5-Punkte-Skala angegeben (1 = „nie“, 2 = „einmalig“, 3 = „an 2–6 Tagen“, 4 = „einmal am Tag“, 5 = „mehr als einmal am Tag“). Der EoE-SQ-Häufigkeits-Score wird als Summe der Punkte aller Items berechnet und kann Punktwerte von 5–25 annehmen, wobei ein höherer Wert häufigeren Symptomen entspricht. Im vorliegenden Dossier wird eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 3,2 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) dargestellt. Neben der Verbesserung der *Häufigkeit* wird die absolute Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert sowie die Veränderung der *Häufigkeit* der einzelnen Symptome von Baseline zu Woche 24 im Dossier dargestellt.

Der EoE-SQ umfasst neben Fragen zur Häufigkeit der Symptome ebenfalls Fragen zum *Schweregrad* der Symptome. Hierbei wird die Schwere der Symptome von den Patienten in Bezug auf die schlechteste Erfahrung während der letzten 7 Tage auf einer Skala von 0–10 bewertet (0 = „keine Symptome“ bis 10 = „schlimmstmögliche Symptome“). Der EoE-SQ-Schweregrad entspricht der Summe der Punkte der Items 1–3 und kann Werte von 0–30 annehmen, wobei ein höherer Wert schwerere Symptome widerspiegelt. Die Frage 4 zur Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt und Frage 5 zum Erbrechen werden nicht im EoE-SQ-Schweregrad berücksichtigt. Falls eine Frage zur Häufigkeit des Symptoms von den Patienten mit 0 bewertet wurde, wurde die dazugehörige Frage zur Schwere des Symptoms ebenfalls mit 0 bewertet. Im vorliegenden Dossier wird eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 4,7 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) dargestellt. Neben der Verbesserung des *Schweregrads* wird die absolute Veränderung des *Schweregrads* von Baseline sowie die Veränderung des *Schweregrads* der einzelnen Symptome von Baseline zu Woche 24 im Dossier dargestellt.

Der EoE-SQ wird von den Patienten in elektronischer Form zu Baseline (Visite 3), zu Woche 12, Woche 24, oder zum Ende der Behandlung beantwortet.

Darstellung im Dossier:

Hauptanalyse:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score

Nebenanalyse:

- Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert

- Veränderung der einzelnen Symptome des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
- Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
- Veränderung der einzelnen Symptome des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Patient Global Impression of Change of Dysphagia (Dysphagie-PGIC)

Patientenrelevanz und Validität

Beschwerden beim Schlucken von Nahrung sind ein relevantes Symptom der EoE, das die Nahrungsaufnahme und somit den Alltag der betroffenen Patienten stark einschränkt. Der Dysphagie-PGIC misst dabei die Änderung der Beschwerden beim Schlucken von Nahrung. Die Patientenrelevanz der Dysphagie wurde im Abschnitt zur Patientenrelevanz des DSQ ausführlich beschrieben.

Der Dysphagie-PGIC wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 13.05.2022 als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität eingestuft [1]. Auch in der Vergangenheit wurde der PGIC vom G-BA in zahlreichen Indikationen regelmäßig als patientenrelevant anerkannt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [23-25].

Operationalisierung

Der Dysphagie-PGIC wird in der Studie EE-1774 in elektronischer Form zu Woche 12, 20, 24, 36, 52 und, sofern zutreffend, bei vorzeitigem Studienabbruch bzw. Therapieabbruch und vor Beginn einer Notfalltherapie von den Patienten beantwortet. Der Fragebogen besteht aus einer Frage zur Änderung der Beschwerden beim Schlucken von Nahrung im Vergleich zu den Beschwerden vor Beginn der Studienbehandlung. Die Antwort erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala (0 = „sehr viel besser“ bis 6 = „sehr viel schlechter“).

Darstellung im Dossier:

Hauptanalyse:

- Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 oder 2)
- Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)
- Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)

Patient Global Impression of Severity) of Dysphagia (Dysphagie-PGIS)

Patientenrelevanz und Validität

Schluckbeschwerden sind ein Hauptsymptom der EoE, das Alltag und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Mittels Dysphagie-PGIS beurteilen die Patienten selbst den Schweregrad der Beschwerden beim Schlucken von Nahrung. Der Einfluss der Schluckbeschwerden sowie die Patientenrelevanz hinsichtlich einer Erhebung dieses Symptoms sind

für den Endpunkt DSQ bereits beschrieben. Im Beratungsgespräch am 13.05.2022 wurde der Dysphagie-PGIS vom G-BA als patientenrelevanter und geeigneter Endpunkt eingestuft. Auch in der Vergangenheit wurde der PGIS bereits in zahlreichen Indikationen regelhaft als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität akzeptiert und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [26, 27].

Operationalisierung

Der Dysphagie-PGIS besteht aus einer Frage zur Schwere der Beschwerden beim Schlucken von Nahrung mit Bezug auf die vergangene Woche. Die Antwortmöglichkeiten basieren auf einer 4-Punkte-Skala mit 1 gleichbedeutend mit „keinen Symptomen“ und 4 gleichbedeutend mit „schweren Symptomen“. Der Dysphagie-PGIS wurde in der Studie EE-1774 in elektronischer Form zu Baseline (Visite 3), Woche 12, 20, 24, 36, 52 und, sofern zutreffend, bei vorzeitigem Studienabbruch bzw. Therapieabbruch und vor Beginn einer Notfalltherapie von den Patienten beantwortet.

Darstellung im Dossier:

Hauptanalysen:

- Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)
- Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)

Notfalltherapie

Patientenrelevanz und Validität

In der Studie EE-1774 war die Anzahl der Patienten, die eine Notfalltherapie (systemische Kortikosteroide [SCS], TCS, Ösophagusdilatation) erhielten, ein präspezifizierter Endpunkt. Hierbei war laut Studienprotokoll eine Notfalltherapie nach Ermessen des Prüfarztes beispielsweise für solche Patienten angezeigt, die nicht tolerierbare EoE-Symptome verspürten [28].

Selbst eine kurzzeitige Behandlung mit SCS ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten langfristiger Nebenwirkungen assoziiert [20, 29]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen unter anderem Infektionen, Frakturen, Gewichtszunahme sowie die Entwicklung von Diabetes mellitus, Osteoporose, Hypertonie oder dem Cushing-Syndrom [7, 29]. Daher ist der Einsatz von SCS nur als Notfalltherapie der EoE geeignet. Auch vom G-BA wurde bereits in der Vergangenheit bestätigt, dass die Vermeidung der Gabe bzw. eine Reduktion der Dosis von Kortikosteroiden ein patientenrelevantes Therapieziel darstellt [30, 31].

Bei einer TCS-Behandlung können ebenfalls Nebenwirkungen wie ösophageale Candidose, orale Candidose, Kopfschmerzen oder eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion auftreten [32, 33].

Jede Ösophagusdilatation ist ein invasiver Eingriff, der die Patienten einem Risiko für Komplikationen wie Ösophagusperforation, Brustschmerzen, Rissen im Ösophagus und Blutungen aussetzt [34].

Zusammenfassend ist die Vermeidung einer SCS-Therapie, TCS-Therapie und Ösophagusdilatation patientenrelevant, da eine solche Behandlung mit einem erhöhten Risiko für diverse Nebenwirkungen oder Komplikationen assoziiert ist.

Operationalisierung

In der Phase-III-Studie EE-1774 konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer eine Notfalltherapie in Form von SCS, TCS oder einer Ösophagusdilatation erhalten, sofern dies im Ermessen des Prüfarztes medizinisch notwendig war (beispielsweise zur Linderung nicht tolerierbarer EoE-Symptome). Vor Beginn einer Notfalltherapie wurde eine Endoskopie samt Biopsie des Ösophagus durchgeführt.

Darstellung im Dossier:

- Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EoE-Impact Questionnaire (EoE-IQ)

Patientenrelevanz und Validität

EoE geht mit einer erheblichen und langfristigen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten einher. Durch die entwickelten Vermeidungsstrategien zur Nahrungsaufnahme, insbesondere der Vermeidung von Essen in Gesellschaft, sowie den veränderten Essgewohnheiten (vermehrtes Trinken, Essen dauert länger) ist die Lebensqualität der Patienten, aber auch der Personen in ihrem Umfeld stark beeinträchtigt [20]. Weiterhin weisen EoE-Patienten vermehrt psychische Beeinträchtigungen auf [35]. Dazu zählen insbesondere Depressionen und Ängste hinsichtlich der Erkrankung selbst sowie ihrer Behandlung [36]. Die Patienten fühlen sich aufgrund der Symptome unwohl, was sich unter anderem in Schlafstörungen und Problemen in der Schule bzw. bei der Arbeit äußert [19]. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität korreliert dabei mit der Erkrankungsdauer [37] sowie der Symptomschwere und der Krankheitsaktivität [38]. Umgekehrt führen eine Verbesserung der Symptome und eine Reduktion der Krankheitsaktivität zu einer nachweislichen Verbesserung der Lebensqualität.

Der EoE-IQ ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität. Der Fragebogen wurde mithilfe einer gezielten Literaturrecherche, Expertenbefragung sowie kognitiven Interviews entwickelt und anhand der Phase-III-Studie EE-1774 validiert [22, 39]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Fragebogen die relevanten Aspekte der Lebensqualität bei Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE analysiert und dabei eine gute Konstruktvalidität und hohe Reliabilität aufweist [22]. Des Weiteren zeigten die kognitiven Interviews, dass die Anweisungen, Fragestellungen, Antwortmöglichkeiten und der Berichtszeitraum des EoE-IQ geeignet sind.

Operationalisierung

Der EoE-IQ umfasst 11 Fragen zu sozialen und emotionalen Auswirkungen von EoE, Auswirkungen der Erkrankung auf die Arbeit/Schule sowie auf den Schlaf des Patienten. Die

Patienten beantworten den Fragebogen mit Bezug auf die zurückliegenden 7 Tage anhand einer 5-Punkte-Skala (1 = „gar kein Einfluss“ bis 5 = „extremer Einfluss“). Der Gesamtscore berechnet sich als Summe der Einzelscores, dividiert durch die Anzahl der beantworteten Items, wobei ein höherer Gesamtscore einen negativen Einfluss der EoE auf die Lebensqualität der Patienten angibt. Im Dossier wird eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 0,6 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) dargestellt. Neben der Verbesserung des EoE-IQ wird als Nebenanalyse die absolute Veränderung des EoE-IQ von Baseline zu Woche 24 im Dossier dargestellt.

Darstellung im Dossier:

Hauptanalyse:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ

Nebenanalyse:

- Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert

Sicherheit

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis. Dieses muss nicht zwingend mit der Therapie in Verbindung stehen. In der Studie EE-1774 wurden alle UEs vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bis zum Studienende erhoben.

Als schwerwiegende UE (SUE) wurden 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).

Im Studienprotokoll sind außerdem unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden. Hierzu zählen:

- Anaphylaktische Reaktion
- Systemische Hypersensitivitäts-Reaktion
- Helminthische Infektion
- Jegliche schweren Formen der Konjunktivitis oder Blepharitis
- Keratitis
- Klinische symptomatische Eosinophilie (oder Eosinophilie assoziiert mit klinischen Symptomen)
- Schwere Reaktion an der Injektionsstelle
- Herpes simplex Infektion
- Arthralgie

Die folgenden Ereignisse (PT) beziehen sich entweder auf die Grunderkrankung EoE selbst oder stellen krankheitsbezogene Ereignisse dar, die im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte in der Phase-III-Studie erfasst wurden:

- Eosinophile Ösophagitis
- Dysphagie
- Brustkorbschmerzen
- Abdominalschmerz
- Aufstoßen
- Dyspepsie
- Erbrechen

Sie werden als erkrankungsbezogene Ereignisse in einer Sensitivitätsanalyse der UE und SUE ausgeschlossen.

Zur Klassifikation von UE wurde das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der Version 24.0 herangezogen.

Darstellung im Dossier:

Hauptanalysen

- Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

- Sensitivitätsanalyse: Gesamtraten der UE und SUE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Nebenanalysen

- UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind.
- UESI

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

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

Eignung der Studien für die Meta-Analyse

Die für die Nutzenbewertung von Dupilumab relevante 24-wöchige, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EE-1774, die Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE untersucht, besteht aus 3 Studienteilen (A, B, und C).

Die Studienteile A und B umfassen jeweils eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Behandlungsphase und folgende Behandlungsgruppen:

Studienteil A

- Dupilumab 300 mg wöchentliche Gabe (QW) + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie bis Woche 24
- Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie bis Woche 24

Studienteil B

- Dupilumab 300 mg QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie bis Woche 24
- Dupilumab 300 mg zweiwöchentliche Gabe (Q2W) + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie bis Woche 24
- Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie bis Woche 24

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab sind gemäß zugelassener Dosierung im vorliegenden Anwendungsgebiet EoE die Ergebnisse für Dupilumab 300 mg QW vs. Placebo QW aus den Studienteilen A und B relevant. Diese Studienteile wurden als separate Studien durchgeführt,

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

wobei der Einschluss des ersten Patienten in Studienteil B erst nach Einschluss des letzten Patienten für Studienteil A stattfand.

Die Studienteile A und B sind aufgrund ihrer identischen Fragestellung, Intervention (hier: Dupilumab 300 mg QW), Vergleichstherapie (Placebo QW) und erlaubter Hintergrund- und Notfalltherapie für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse geeignet. Des Weiteren weisen die Studien bis auf wenige Ausnahmen identische Ein- und Ausschlusskriterien auf: Im Gegensatz zu Studienteil A mussten mindestens 10 % der eingeschlossenen Patienten in Studienteil B Jugendliche ≥ 12 Jahre sein und ≥ 30 % der eingeschlossenen Patienten mussten eine Behandlung mit TCS in der Vergangenheit gehabt haben.

Studienteil C besteht aus einer 28-wöchigen, offenen Behandlungsphase, an der geeignete Patienten teilnehmen konnten, nachdem sie die Studienteile A und B beendet hatten.

- Patienten, die in Studienteil A Dupilumab 300 mg QW oder Placebo QW erhielten, führten ihre Behandlung in Teil C mit Dupilumab 300 mg QW fort.
- Patienten, die in Studienteil B Dupilumab erhielten (QW oder Q2W), führten ihre Behandlung während Studienteil C in derselben Weise fort.
- Patienten aus dem Placebo-Arm von Studienteil B wurden erneut im Verhältnis 1:1 randomisiert, und zwar auf eine Behandlung mit Dupilumab 300 mg QW oder Dupilumab 300 mg Q2W.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zVT wird Studienteil C nicht in die IPD-Meta-Analyse eingeschlossen.

Methodik der IPD-Meta-Analyse

Aufgrund der weitgehend identischen Studiencharakteristika ist eine geringe Heterogenität zu erwarten, sodass die Meta-Analyse, entsprechend dem IQWiG-Methodenpapier, auf einem Modell mit festen Effekten beruht. Für die Studienteile A und B liegen zudem patientenindividuelle Daten (IPD) vor, weshalb eine einstufige IPD-Meta-Analyse berechnet wird. Hierfür werden die Daten beider Studienteile zum Interventionsarm (Dupilumab 300 mg QW) und Vergleichsarm (Placebo QW) zusammengefasst und gemeinsam analysiert. In den angewendeten statistischen Verfahren werden die Baseline-Messwerte als Kovariate, wie in Studienteil A und B spezifiziert, verwendet. In der IPD-Meta-Analyse wird zusätzlich die Kovariate der Studienzugehörigkeit als fester Effekt betrachtet. Die Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo, die Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und die Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) dienen als Stratifizierungsfaktoren.

Da die Intervention in der Behandlungsgruppe 300 mg Dupilumab Q2W in Teil B nicht der zugelassenen Dosierung gemäß Fachinformation entspricht, werden die Ergebnisse nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Bewertung der Heterogenität

Da die Studiencharakteristika der Studienteile A und B weitgehend identisch sind, wird von einer geringen Heterogenität ausgegangen. Für die Berechnung der IPD-Meta-Analyse wird somit der Interaktions-p-Wert zwischen Behandlung und Studie als Heterogenitätsmaß angegeben. Auf die Angabe der Q-Statistik bzw. I^2 wird daher verzichtet. Zur Visualisierung einer möglichen Heterogenität werden die Studienteile A und B sowie die IPD-Meta-Analyse im vorliegenden Dossier in Form eines Forest-Plots dargestellt.

Darstellung im Dossier

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse werden in Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments dargestellt. Sofern die Studienergebnisse in der Gesamtpopulation homogen sind (Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$), wird der gemeinsame Effektschätzer in Abschnitt 4.4 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Gemäß Dossievorlage sollen Studien metaanalytisch zusammengefasst werden, wenn die Studien medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind. Diese Voraussetzung trifft auf die Studienteile A und B der Phase-III-Studie EE-1774 zu. Eine gepoolte Analyse der Studienteile A und B (Dupilumab 300 mg QW vs. Placebo QW) ist bereits im integrierten SAP spezifiziert [40]. Im Dossier werden daher sowohl die Ergebnisse der einzelnen Studienteile A und B, als auch die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt.

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.

In der dargestellten Studie EE-1774 sind Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll präspezifiziert. Die Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Im vorliegenden Dossier sind die im Studienprotokoll definierten und für die Nutzenbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen beschrieben.

Zusätzlich wird eine post hoc definierte Sensitivitätsanalyse der unerwünschten Ereignisse dargestellt, bei der erkrankungsbezogene Ereignisse, die im DSQ und EoE-SQ bereits erhoben werden, nicht berücksichtigt werden. Hierfür wird für die Gesamtrate der UE, SUE und

schweren UE eine Analyse durchgeführt, in der Ereignisse, die den MedDRA *Preferred Terms* (PT) „eosinophile Ösophagitis“, „Dysphagie“, „Brustkorbschmerz“, „Abdominalschmerz“, „Aufstoßen“, „Erbrechen“ und „operative Dilatation der Speiseröhre“ zugeordnet sind, nicht berücksichtigt werden.

Weiterhin wird eine post hoc definierte Auswertung der patientenberichteten Endpunkte, basierend auf einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) als Verlauf über die Zeit dargestellt.

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.

Übersicht der dargestellten Subgruppen

Im SAP der Studie EE-1774 wurden Subgruppenanalysen für Endpunkte der Wirksamkeit und Sicherheit a priori definiert. Diese werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Anstelle von Zentrums- und Ländereffekten als Subgruppenanalyse wird im vorliegenden Dossier die post hoc spezifizierte Subgruppe Region dargestellt. Diese Subgruppe wurde in den Studienteilen A und B als demographischer Parameter der Patienten erhoben und ist daher als post hoc definierte Subgruppe geeignet. Die Krankheitschwere der Patienten wird im vorliegenden Dossier über die Krankheitsdauer der EoE abgebildet.

Die a priori definierten Subgruppenmerkmale von Studienteil A und B unterscheiden sich dahingehend, dass in Studienteil B das Subgruppenmerkmal „inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS (ja, nein)“ zusätzlich definiert ist. Da Daten für dieses Subgruppenmerkmal nicht für Studienteil A vorhanden sind, wird die Subgruppenanalyse für dieses Merkmal nur für Studienteil B durchgeführt.

Die Auswertung erfolgt anhand des ITT-Prinzips, bei dem alle randomisierten Patienten betrachtet werden.

In Tabelle 4-5 sind die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen aufgeführt.

Tabelle 4-5: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Trennwert
Demographische Parameter	
Alter	12 – < 18 Jahre ≥ 18 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Region	Nordamerika Rest der Welt
Gewicht	< 60 kg ≥ 60 kg
Baseline BMI	< 25 kg/m ² ≥ 25 – < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²
Krankheitscharakteristika und Vortherapien	
Krankheitsdauer der EoE (Jahre seit Beginn der EoE bis Zeitpunkt der Randomisierung)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre
TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit	Ja Nein

Subgruppenmerkmal	Trennwert
Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS zur Behandlung der EoE ^a	Ja Nein
Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte	Ja Nein
Asthma in der Vorgeschichte	Ja Nein
Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Ja Nein
Nahrungsmittelallergie in der Vorgeschichte	Ja Nein
PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung ^b	Ja Nein
Ösophagusdilatationen in der Vergangenheit ^b	Ja Nein
Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings ^b	Ja Nein
Eliminationsdiät in der Vergangenheit ^b	Ja Nein
a: Subgruppenmerkmal nur in Studienteil B präspezifiziert und erhoben. b: Subgruppenmerkmale a priori nur für Wirksamkeits-Endpunkte spezifiziert BMI: <i>Body Mass Index</i> ; PPI: Protonenpumpeninhibitor; TCS: Topische Kortikosteroide	

Methodik der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Endpunkten zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Anhand des Interaktions-p-Wertes wird eine mögliche Interaktion bewertet. Ein Wert unter dem Signifikanzniveau von 0,05 deutet auf eine Interaktion hin, wobei jedoch mit einer hohen Anzahl von Interaktions-p-Werten gerechnet werden muss, die aufgrund vieler berechneter Interaktionen zufällig unter dem Signifikanzniveau von 0,05 liegen. Aus diesem Grund kann nicht allein auf Basis eines Interaktions-p-Wertes unter dem Signifikanzniveau von einer klinisch bedeutenden Effektmodifikation ausgegangen werden. Daher erfolgt zusätzlich eine Prüfung der Subgruppenergebnisse hinsichtlich ihrer Plausibilität. Die Subgruppenanalysen werden nach den gleichen statistischen Modellen wie die Gesamtpopulation ausgewertet, wobei das jeweilige Subgruppenstratum nicht in die Analyse miteingeht.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

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

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Mit der Phase-III-Studie EE-1774 liegt eine direkt vergleichende RCT mit Dupilumab gegenüber der zVT vor. Daher wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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
EE-1324	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dupilumab 300 mg QW Placebo QW
EE-1774 Teil A	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Dupilumab 300 mg QW Placebo QW
EE-1774 Teil B	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Dupilumab 300 mg QW Placebo QW Dupilumab 300 mg Q2W
EE-1774 Teil C	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen	Dupilumab 300 mg QW Dupilumab 300 mg Q2W
QW: Wöchentliche Gabe; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe					

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde am 17.01.2023 durchgeführt.

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
EE-1324	Ausschlussgrund A6 (Studiendauer): Die Studie ist mit einer Studiendauer von 12 Wochen kürzer als vom G-BA bei chronischen Erkrankungen in der Regel geforderte Mindeststudiendauer.
EE-1774 Teil C	Ausschlussgrund A3 (Vergleichstherapie): Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

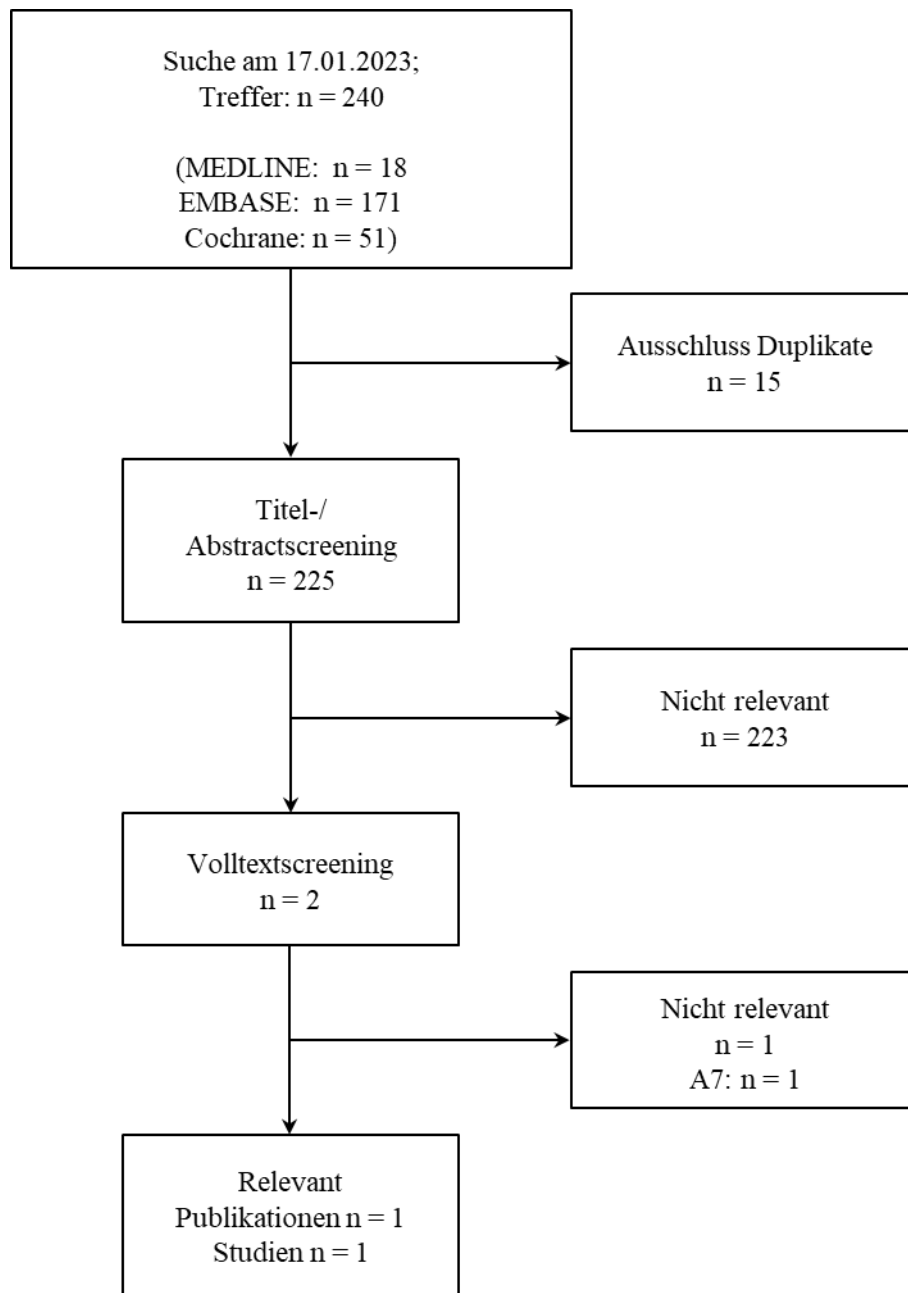


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 17.01.2023 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 225 Treffer für das Titel-/Abstractscreening. Hierbei wurden 223 Treffer als nicht relevant eingestuft, während 2 Publikationen im Volltext geprüft wurden. Im Ergebnis wurde eine Publikation identifiziert, die sich auf die im Dossier dargestellte Studie EE-1774, bestehend aus den Studienteilen A, B und C, bezieht [41].

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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EE-1774	NCT 03633617 [42] Eudra CT 2018-000844-25 [43] WHO ICTRP NCT 03633617 [44]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Registersuche wurde am 17.01.2023 durchgeführt.

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 ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite 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 Suche auf der Webseite des G-BA wurde am 17.01.2023 durchgeführt.

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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
EE-1774 Teil A	ja	ja	nein	Ja [45]	Ja [42-44]	Ja [41]
EE-1774 Teil B	ja	ja	nein	Ja [46]	Ja [42-44]	Ja [41]
<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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EE-1774 Teil A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die vor Studienbeginn eine achtwöchige PPI-Behandlung erhalten haben	Dupilumab 300 mg QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 42) Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 39)	<u>Screening:</u> 12 Wochen <u>Behandlung:</u> 24 Wochen <u>Follow-up:</u> 12 Wochen	<u>Länder:</u> Spanien, USA <u>Studienzeitraum:</u> 09/2018– 05/2020	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 Eosinophilen pro hochauflösendem Gesichtsfeld (hpf) <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> (DSQ) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> (EoE-SQ) <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i> (Dysphagie-PGIC) <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> (Dysphagie-PGIS) Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie <i>EoE-Impact Questionnaire</i> (EoE-IQ) <u>Sicherheit:</u> Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Therapieabbrüche aufgrund von UE UE von speziellem Interesse (UESI)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EE-1774 Teil B	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die vor Studienbeginn eine achtwöchige PPI-Behandlung erhalten haben	Dupilumab 300 mg QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 80) Dupilumab 300 mg Q2W + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 81) Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 79)	<u>Screening:</u> 12 Wochen <u>Behandlung:</u> 24 Wochen <u>Follow-up:</u> 12 Wochen	<u>11 Länder:</u> Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, USA <u>Studienzeitraum:</u> 08/2019 – 09/2021	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 Eosinophilen pro hpf DSQ <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> EoE-SQ Dysphagie-PGIC Dysphagie-PGIS Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie EoE-IQ <u>Sicherheit:</u> Gesamtrate aller UE SUE Therapieabbrüche aufgrund von UE UESI
<p>Part C der Studie EE-1774 ist für die Nutzenbewertung aufgrund des Studiendesigns und der fehlenden Vergleichstherapie nicht relevant und wird daher nicht näher beschrieben.</p> <p>DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; QW: Wöchentliche Gabe; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>						

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

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab Q2W + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EE-1774 Teil A	300 mg Dupilumab s.c. QW	Nicht zutreffend.	Placebo s.c. QW	<p><u>Vorbehandlung:</u> 8-wöchige Behandlung mit Hochdosis-Protonenpumpeninhibitoren (PPI)^a während der Screening-Phase oder in der Vorgeschichte</p> <p><u>Erlaubte Hintergrundtherapie:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit PPI, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrienantagonisten behandelt wurden oder eine Eliminationsdiät durchführten, setzten diese Therapie während der Studie unverändert fort.</p> <p><u>Notfalltherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Kortikosteroide (SCS) • Topische Kortikosteroide (TCS) • Ösophagusdilatationen
EE-1774 Teil B	300 mg Dupilumab s.c. QW	300 mg Dupilumab s.c. Q2W ^b bzw. Placebo s.c. Q2W (im wöchentlichen Wechsel mit Dupilumab)	Placebo s.c. QW	<p><u>Vorbehandlung:</u> Achtwöchige Behandlung mit Hochdosis-PPI^a während der Screening-Phase oder in der Vorgeschichte</p> <p><u>Erlaubte Hintergrundtherapie:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit PPI, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrienantagonisten behandelt wurden oder eine Eliminationsdiät durchführten, setzten diese Therapie während der Studie unverändert fort.</p> <p><u>Notfalltherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SCS • TCS • Ösophagusdilatationen
<p>Teil C der Studie EE-1774 ist für die Nutzenbewertung aufgrund des Studiendesigns und der fehlenden Vergleichstherapie nicht relevant und wird daher nicht näher beschrieben.</p> <p>a: Hochdosis-PPI ist definiert als eines der folgenden Therapieregime: Omeprazol (40 mg einmal täglich (QD) oder 20 mg zweimal täglich (BID)), Esomeprazol (40 mg QD; 20 mg BID), Lansoprazol (60 mg QD; 30 mg BID), Dexlansoprazol (60 mg QD), Rabeprazol (40 mg QD; 20 mg BID) oder Pantoprazol (80 mg QD; 40 mg BID)</p> <p>b: Entsprechend der Zulassung wird die Dupilumab Intervention 300 mg Q2W im weiteren Verlauf nicht dargestellt.</p>				

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab Q2W + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>	
PPI: Protonenpumpeninhibitoren; QW: Wöchentliche Gabe; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; s.c.: subkutan; SCS: Systemische Kortikosteroide; TCS: Topische Kortikosteroide					

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
<u>Altersgruppe n (%)</u>						
≥ 12 – < 18 Jahre	9 (23,1)	11 (26,2)	20 (24,7)	26 (32,9)	26 (32,5)	52 (32,7)
≥ 18 – < 40 Jahre	22 (56,4)	13 (31,0)	35 (43,2)	38 (48,1)	38 (47,5)	76 (47,8)
≥ 40 – < 65 Jahre	8 (20,5)	18 (42,9)	26 (32,1)	15 (19,0)	15 (18,8)	30 (18,9)
≥ 65 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	1 (1,3)	1 (0,6)
<u>Alter (Jahre)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	28,8 (12,53)	33,9 (15,53)	31,5 (14,31)	27,86 (12,56)	28,66 (13,72)	28,26 (13,12)
Median	28,0	36,0	30,0	28,0	26,0	26,0
Q1: Q3	18,0: 38,0	17,0: 47,0	18,0: 44,0	16,0: 36,0	16,5: 37,5	16,0: 37,0
Min: Max	13: 62	13: 61	13: 62	12: 57	12: 66	12: 66
<u>Geschlecht n (%)</u>						
Männlich	21 (53,8)	28 (66,7)	49 (60,5)	58 (73,4)	50 (62,5)	108 (67,9)
Weiblich	18 (46,2)	14 (33,3)	32 (39,5)	21 (26,6)	30 (37,5)	51 (32,1)
<u>Region n (%)</u>						

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Nordamerika	37 (94,9)	41 (97,6)	78 (96,3)	65 (82,3)	70 (87,5)	135 (84,9)
Rest der Welt	2 (5,1)	1 (2,4)	3 (3,7)	14 (17,7)	10 (12,5)	24 (15,1)
<u>Länder n (%)</u>						
Australien	-	-	-	4 (5,1)	4 (5,0)	8 (5,0)
Belgien	-	-	-	0	0	0 (0,0)
Deutschland	-	-	-	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)
Frankreich	-	-	-	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Großbritannien	-	-	-	0	2 (2,5)	2 (1,3)
Italien	-	-	-	3 (3,8)	1 (1,3)	4 (2,5)
Kanada	-	-	-	3 (3,8)	4 (5,0)	7 (4,4)
Niederlande	-	-	-	1 (1,3)	2 (2,5)	3 (1,9)
Schweden	-	-	-	-	-	-
Spanien	2 (5,1)	1 (2,4)	3 (3,7)	4 (5,1)	0	4 (2,5)
USA	37 (94,9)	41 (97,6)	78 (96,3)	62 (78,5)	66 (82,5)	128 (80,5)
<u>Ethnizität n (%)</u>						
Nicht Hispanisch/Latino	38 (97,4)	38 (90,5)	76 (93,8)	74 (93,7)	75 (93,8)	149 (93,7)
Hispanisch/Latino	1 (2,6)	4 (9,5)	5 (6,2)	5 (6,3)	5 (6,3)	10 (6,3)
<u>Abstammung n (%)</u>						
Weiß	37 (94,9)	41 (97,6)	78 (96,8)	72 (91,1)	71 (88,8)	143 (89,9)

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Schwarz/afroamerikanisch	1 (2,6)	1 (2,4)	2 (2,5)	3 (3,8)	2 (2,5)	5 (3,1)
Asiatisch	-	-	-	1 (1,3)	3 (3,8)	4 (2,5)
Andere	1 (2,6)	0	1 (1,2)	2 (2,5)	3 (3,8)	5 (3,1)
Keine Angabe	-	-	-	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (1,3)
<u>Gewichtsklasse n (%)</u>						
< 60 kg	9 (23,1)	9 (21,4)	18 (22,2)	12 (15,2)	21 (26,3)	33 (20,8)
≥ 60 kg	30 (76,9)	33 (78,6)	63 (77,8)	67 (84,8)	59 (73,8)	126 (79,2)
<u>Gewicht (kg)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	74,5 (15,45)	80,9 (24,81)	77,8 (20,95)	79,7 (21,13)	75,0 (19,46)	77,3 (20,38)
Median	74,1	76,0	75,2	77,1	75,0	76,3
Q1: Q3	62,4: 86,1	62,2: 98,0	62,4: 91,6	65,4: 89,0	59,8: 85,0	63,1: 88,0
Min: Max	43: 102	41: 157	41: 157	44: 166	40: 128	40: 166
<u>Body Mass Index (BMI) Kategorie n (%)</u>						
< 25 kg/m ²	17 (43,6)	20 (47,6)	37 (45,7)	40 (50,6)	44 (55,0)	84 (52,8)
≥ 25 – < 30 kg/m ²	16 (41,0)	13 (31,0)	29 (35,8)	21 (26,6)	23 (28,8)	44 (27,7)
≥ 30 kg/m ²	6 (15,4)	9 (21,4)	15 (18,5)	18 (22,8)	13 (16,3)	31 (19,5)
<u>BMI (kg/m²)</u>						
n	39	42	81	79	80	159

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	25,8 (5,79)	26,3 (6,79)	26,1 (6,30)	26,2 (6,56)	25,5 (6,21)	25,9 (6,37)
Median	25,2	25,0	25,1	24,9	24,0	24,4
Q1: Q3	21,6: 28,9	22,0: 29,5	21,7: 28,9	21,7: 29,9	21,3: 28,0	21,5: 28,7
Min: Max	16: 42	17: 48	16: 48	17: 51	15: 48	15: 51
Größe (cm)						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	169,7 (8,71)	173,6 (10,48)	171,7 (9,81)	173,4 (9,99)	170,1 (9,83)	171,7 (10,01)
Median	168,5	173,8	170,2	175,0	170,2	172,5
Q1: Q3	163,4: 176,6	164,4: 180,0	164,0: 179,0	168,0: 180,3	164,1: 176,0	165,0: 178,4
Min: Max	152: 185	155: 198	152: 198	147: 190	147: 194	147: 194
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung						

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika der EoE zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
<u>Krankheitsdauer der EoE (Jahre)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	4,77 (4,55)	5,23 (4,18)	5,01 (4,34)	4,88 (4,48)	5,89 (4,66)	5,39 (4,58)
Median	3,30	4,10	3,60	3,40	4,70	4,3
Q1: Q3	1,50: 6,60	1,80: 9,00	1,70: 7,40	1,10: 9,10	1,75: 9,10	1,30: 9,10
Min: Max	0,3: 20,3	0,1: 13,7	0,1: 20,3	0,1: 17,7	0,1: 22,1	0,1: 22,1
<u>Alter bei Beginn der EoE (Jahre)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	24,7 (13,05)	29,5 (16,95)	27,2 (15,29)	23,6 (12,77)	23,6 (14,00)	23,6 (13,36)
Median	21,0	29,0	25,0	22,0	22,0	22,0
Q1: Q3	15,0: 33,0	13,0; 45,0	15,0; 40,0	13,0: 32,0	13,5: 33,0	13,0: 33,0
Min: Max	0; 58	0; 57	0; 58	0: 52	1: 66	0: 66
<u>Altersgruppe bei Beginn der EoE, n (%)</u>						
≤ 11 Jahre	4 (10,3)	8 (19,0)	12 (14,8)	14 (17,7)	16 (20,0)	30 (18,9)
≥ 12–18 Jahre	12 (30,8)	6 (14,3)	18 (22,2)	20 (25,3)	18 (22,5)	38 (23,9)
≥ 19–24 Jahre	5 (12,8)	3 (7,1)	8 (9,9)	8 (10,1)	12 (15,0)	20 (12,6)

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
≥ 25–50 Jahre	17 (43,6)	20 (47,6)	37 (45,7)	35 (44,3)	31 (38,8)	66 (41,5)
> 50 Jahre	1 (2,6)	5 (11,9)	6 (7,4)	2 (2,5)	3 (3,8)	5 (3,1)
<u>DSQ (0–84)¹</u>						
n	39	42	81	78	80	158
MW (SD)	35,1 (12,11)	32,2 (12,66)	33,6 (12,41)	36,1 (10,55)	38,4 (10,70)	37,2 (10,66)
Median	35,5	34,3	35,5	37,0	40,88	39,9
Q1: Q3	23,7: 44,3	20,0: 42,0	22,6: 42,0	29,2: 43,0	30,2: 45,6	29,3: 45,0
Min: Max	14: 63	11: 52	11: 63	13: 56	14: 57	13: 57
<u>Anzahl der Tage mit Dysphagie¹</u>						
n	39	42	81	78	80	158
4	1 (2,6)	4 (9,5)	5 (6,2)	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (1,3)
5	3 (7,7)	4 (9,5)	7 (8,6)	3 (3,8)	2 (2,5)	5 (3,2)
6	1 (2,6)	2 (4,8)	3 (3,7)	3 (3,8)	2 (2,5)	5 (3,2)
7	3 (7,7)	3 (7,1)	6 (7,4)	3 (3,8)	7 (8,8)	10 (6,3)
8	4 (10,3)	1 (2,4)	5 (6,2)	4 (5,1)	3 (3,8)	7 (4,4)
9	2 (5,1)	4 (9,5)	6 (7,4)	6 (7,7)	5 (6,3)	11 (6,9)
10	5 (12,8)	1 (2,4)	6 (7,4)	10 (12,8)	6 (7,5)	16 (10,1)
11	2 (5,1)	7 (16,7)	9 (11,1)	10 (12,8)	11 (13,8)	21 (13,3)
12	6 (15,4)	6 (14,3)	12 (14,8)	11 (14,1)	16 (20,0)	27 (17,1)

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
13	6 (15,4)	5 (11,9)	11 (13,6)	14 (17,9)	9 (11,3)	23 (14,6)
14	6 (15,4)	5 (11,9)	11 (13,6)	12 (15,4)	19 (23,8)	31 (19,6)
Fehlende Werte	k. A.	k. A.	k. A.	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
<u>EoE-IQ-Score (1–5)</u>						
n	36	37	73	75	72	147
MW (SD)	2,36 (0,81)	2,04 (0,62)	2,20 (0,73)	2,31 (0,79)	2,33 (0,71)	2,32 (0,75)
Median	2,25	1,91	2,11	2,09	2,27	2,11
Q1: Q3	1,60: 2,86	1,64: 2,44	1,64: 2,64	1,73: 2,64	1,77: 2,82	1,73: 2,64
Min: Max	1,09: 4,09	1,18: 3,55	1,09: 4,09	1,3: 4,8	1,1: 3,91	1,1: 4,8
<u>EoE-SQ-Häufigkeits-Score (5–25)</u>						
n	36	37	73	76	73	149
MW (SD)	11,5 (4,05)	10,1 (3,29)	10,8 (3,73)	11,39 (4,39)	12,07 (4,14)	11,72 (4,27)
Median	11,0	10,0	10,0	10,5	12,0	11,0
Q1: Q3	8,0: 14,0	8,0: 12,0	8,0: 13,0	8,0: 14,0	8,0: 15,0	8,0: 14,0
Min: Max	5: 23	5: 17	5: 23	5: 23	5: 22	5: 23
<u>EoE-SQ-Schweregrad-Score (0–30)</u>						
n	36	37	73	76	73	149
MW (SD)	11,0 (7,61)	9,3 (6,45)	10,1 (7,05)	9,75 (7,35)	10,77 (6,68)	10,25 (7,03)

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Median	9,0	8,0	8,0	8,5	12,0	9,0
Q1: Q3	4,5: 18,0	4,0: 13,0	4,0: 16,0	5,0: 13,0	5,0: 16,0	5,0: 16,0
Min: Max	0: 25	0: 23	0: 25	0: 30	0: 23	0: 30
<u>PGIS (1–4)</u>						
n	36	37	73	76	73	149
MW (SD)	2,5 (0,65)	2,6 (0,65)	2,5 (0,65)	2,6 (0,65)	2,7 (0,65)	2,65 (0,65)
Median	2,5	2,0	2,0	3,0	3,0	3,0
Q1: Q3	2,0: 3,0	2,0: 3,0	2,0: 3,0	2,0: 3,0	2,0: 3,0	2,0: 3,0
Min: Max	1: 04	2: 04	1: 04	2: 4	1: 4	1: 4
<u>PGIS n (%)</u>						
n	39	42	81	76	73	149
Keine Symptome (1)	2 (5,1)	0 (0,0)	2 (2,5)	0	1 (1,3)	1 (0,6)
Mild (2)	16 (41,0)	19 (45,2)	35 (43,2)	34 (43,0)	29 (36,3)	63 (39,6)
Moderat (3)	17 (43,6)	15 (35,7)	32 (39,5)	35 (44,3)	37 (46,3)	72 (45,3)
Schwer (4)	1 (2,6)	3 (7,1)	4 (4,9)	7 (8,9)	6 (7,5)	13 (8,2)
Fehlende Angaben	3 (7,7)	5 (11,9)	8 (9,9)	3 (3,8)	7 (8,8)	10 (6,3)
<u>Spitzenwert der Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)</u>						
n	39	42	81	79	80	159

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	96,5 (54,69)	82,6 (41,02)	89,3 (48,29)	84,3 (41,20)	89,2 (46,67)	86,8 (43,97)
Median	85	77	79	81,0	84,5	81,0
Q1: Q3	49,0: 136,0	53,0: 104,0	50,0: 118,0	61,0: 98,0	57,0: 119,0	59,0: 110,0
Min: Max	23: 228	16: 192	16: 228	18: 207	15: 258	15: 258
<u>Durchschnittliche Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	70,30 (40,93)	58,71 (33,81)	64,29 (37,62)	57,60 (30,30)	61,77 (31,57)	59,70 (30,92)
Median	58,67	50,67	56,33	55,33	55,83	55,67
Q1: Q3	35,0: 103,67	31,0: 79,00	35,0: 85,67	36,00: 71,00	37,50: 81,00	37,33: 78,33
Min: Max	13,3: 155,7	11,3: 164,0	11,3: 164,0	11,7: 155,3	11,7: 145,0	11,7: 155,3
<u>EoE-EREFS-Gesamtscore mit Strikturen (prox. und distal) (0–18)</u>						
n	39	42	81	79	78	157
MW (SD)	6,0 (2,38)	6,5 (3,20)	6,3 (2,83)	7,2 (3,34)	6,8 (2,96)	7,0 (3,15)
Median	6	7	6	7,0	7,0	7,0
Q1: Q3	5,0: 8,0	4,0: 8,0	5,0: 8,0	5,0: 9,0	5,0: 9,0	5,0: 9,0
Min: Max	2: 12	0: 16	0: 16	0: 18	0: 15	0: 18

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
<u>EoE-EREFS-Gesamtscore ohne Strikturen (prox. und distal) (0–16)</u>						
n	39	42	81	79	78	157
MW (SD)	5,7 (2,35)	6,3 (3,18)	6,0 (2,81)	7,0 (3,08)	6,5 (2,66)	6,7 (2,88)
Median	6	6	6	6,0	6,0	6,0
Q1: Q3	4,0: 7,0	4,0: 8,0	4,0: 8,0	5,0: 9,0	4,0: 8,0	5,0: 8,0
Min: Max	1: 12	0: 16	0: 16	0: 16	0: 13	0: 16
<u>Histological Grade ohne Lamina propria Fibrose (0–63)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	27,9 (9,59)	27,0 (8,57)	27,4 (9,03)	26,1 (8,33)	27,7 (7,95)	26,9 (8,16)
Median	29	26	27	27,0	27,0	27,0
Q1: Q3	21,0: 33,0	20,0: 33,0	21,0: 33,0	19,0: 33,0	22,0: 34,0	21,0: 33,0
Min: Max	12: 50	12: 45	12: 50	9: 50	11: 47	9: 50
<u>Histological Stage ohne Lamina propria Fibrose (0–63)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	28,4 (7,90)	27,2 (6,85)	27,8 (7,35)	25,3 (7,19)	26,9 (6,39)	26,1 (6,82)
Median	32,0	27,0	28,0	26,0	27,5	27,0

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Q1: Q3	22,0: 33,0	22,0: 31,0	22,0: 32,0	20,0: 31,0	22,5: 32,0	21,0: 31,0
Min: Max	9:44	13:41	9:44	5: 38	14: 41	5: 41
<u>Histological Grade</u> <u>Durchschnittswert (0–3)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	1,32 (0,47)	1,26 (0,41)	1,29 (0,44)	1,23 (0,40)	1,31 (0,39)	1,27 (0,39)
Median	1,381	1,196	1,274	1,29	1,29	1,29
Q1: Q3	0,98: 1,58	0,95: 1,62	0,98: 1,58	0,90: 1,52	1,00: 1,62	1,00: 1,57
Min: Max	0,50: 2,34	0,52: 2,14	0,50: 2,34	0,4: 2,4	0,5: 2,2	0,4: 2,4
<u>Histological Stage</u> <u>Durchschnittswert (0–3)</u>						
n	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	1,38 (0,40)	1,30 (0,33)	1,34 (0,37)	1,22 (0,36)	1,29 (0,33)	1,26 (0,34)
Median	1,512	1,286	1,315	1,29	1,29	1,29
Q1: Q3	1,17: 1,62	1,13: 1,57	1,14: 1,58	1,00: 1,50	1,05: 1,57	1,02: 1,53
Min: Max	0,38: 2,17	0,57: 1,95	0,38: 2,17	0,2: 1,8	0,6: 2,0	0,2: 2,0
1: Berechnet aus der 14-tägigen Beobachtungsperiode vor Gabe der ersten Dosis DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> ; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-EREFS: EoE-Endoskopischer Referenzscore; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i> ; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; k. A.: Keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung						

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Vorherige und aktuelle Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
<u>Vorherige TCS für EoE n (%)</u>						
Ja	31 (79,5)	29 (69,0)	60 (74,1)	56 (70,9)	55 (68,8)	111 (69,8)
Nein	8 (20,5)	13 (31,0)	21 (25,9)	23 (29,1)	25 (31,3)	48 (30,2)
<u>Vorherige TCS für EoE wirksam</u>						
n	31	29	60	56	55	111
Ja	10 (25,6)	6 (14,3)	16 (19,8)	22 (27,8)	23 (28,8)	45 (28,8)
Nein	21 (53,8)	23 (54,8)	44 (54,3)	34 (43,0)	32 (40,0)	66 (41,5)
<u>Inadäquates Ansprechen, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber TCS n (%)</u>						
Ja	-	-	-	39 (49,4)	38 (47,5)	77 (48,4)
Nein	-	-	-	40 (50,6)	42 (52,5)	82 (51,6)
<u>Vorherige Ösophagusbiopsie mit ≥ 15 eos/hpf nach achtwöchiger PPI-Therapie</u>						
Ja	30 (76,9)	31 (73,8)	61 (75,3)	52 (65,8)	49 (61,3)	101 (63,5)
Nein	9 (23,1)	11 (26,2)	20 (24,7)	27 (34,2)	31 (38,8)	58 (36,5)
<u>PPI-Therapie bei Randomisierung (IWRs)</u>						

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Keine PPI	14 (35,9)	16 (38,1)	30 (37,0)	22 (27,8)	23 (28,8)	45 (28,3)
PPI	25 (64,1)	26 (61,9)	51 (63,0)	57 (72,2)	57 (71,3)	114 (71,7)
<u>PPI-Therapie bei Randomisierung (EDC)</u>						
Keine PPI	12 (30,8)	14 (33,3)	26 (32,1)	20 (25,3)	22 (27,5)	42 (26,4)
PPI	27 (69,2)	28 (66,7)	55 (67,9)	59 (74,7)	58 (72,5)	117 (73,6)
<u>Vorherige Ösophagusdilatation</u>						
Ja	17 (43,6)	18 (42,9)	35 (43,2)	33 (41,8)	26 (32,5)	59 (37,1)
Nein	22 (56,4)	24 (57,1)	46 (56,8)	46 (58,2)	54 (67,5)	100 (62,9)
<u>Anzahl vorheriger Ösophagusdilatationen</u>						
n	17	18	35	33	26	59
MW (SD)	2,0 (1,41)	1,9 (1,16)	2,0 (1,27)	2,2 (2,75)	2,5 (3,06)	2,3 (2,87)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Q1: Q3	1,0: 2,0	1,0: 3,0	1,0: 3,0	1,0: 2,0	1,0: 3,0	1,0: 2,0
Min: Max	1: 5	1: 4	1: 5	1: 13	1: 14	1,0: 14,0
<u>Anzahl vorheriger Ösophagusdilatationen n (%)</u>						
1	9 (23,1)	10 (23,8)	19 (23,5)	24 (30,4)	17 (21,3)	41 (25,8)

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
2	4 (10,3)	1 (2,4)	5 (6,2)	4 (5,1)	2 (2,5)	6 (3,8)
≥ 3	4 (10,3)	7 (16,7)	11 (13,6)	5 (6,3)	7 (8,8)	12 (7,5)
<u>Alter zum Zeitpunkt der ersten vorherigen Ösophagusdilatation (Jahre)</u>						
n	17	18	35	33	26	59
MW (SD)	31,6 (13,63)	34,4 (12,65)	33,1 (13,02)	30,6 (10,89)	33,9 (10,87)	32,0 (10,91)
Median	30,0	36,0	31,0	31,0	33,0	32,0
Q1: Q3	21,0: 41,0	25,0: 46,0	21,0: 45,0	22,0: 34,0	26,0: 39,0	25,0: 37,0
Min: Max	11: 62	14: 54	11: 62	9: 57	15: 56	9: 57
<u>Altersgruppe zum Zeitpunkt der ersten vorherigen Ösophagusdilatation n (%)</u>						
≤ 11 Jahre	1 (2,6)	0	1 (1,2)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
≥ 12–18 Jahre	2 (5,1)	2 (4,8)	4 (4,9)	4 (5,1)	2 (2,5)	6 (3,8)
≥ 19–24 Jahre	3 (7,7)	2 (4,8)	5 (6,2)	4 (5,1)	3 (3,8)	7 (4,4)
≥ 25–50 Jahre	10 (25,6)	13 (31,0)	23 (28,4)	22 (27,8)	18 (22,5)	40 (25,2)
> 50 Jahre	1 (2,6)	1 (2,4)	2 (2,5)	2 (2,5)	3 (3,8)	5 (3,1)
<u>Vorherige Anwendung von TCS und vorherige Ösophagusdilatation</u>						

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Ja	15 (38,5)	15 (35,7)	30 (37,0)	28 (35,4)	20 (25,0)	48 (30,2)
Nein	24 (61,5)	27 (64,3)	51 (63,0)	51 (64,6)	60 (75,0)	111 (69,8)
<u>Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings</u>						
Ja	16 (41,0)	17 (40,5)	33 (40,7)	29 (36,7)	31 (38,8)	60 (37,7)
Nein	23 (59,0)	25 (59,5)	48 (59,3)	50 (63,3)	49 (61,3)	99 (62,3)
<u>Eliminationsdiät in der Vergangenheit</u>						
Ja	22 (56,4)	24 (57,1)	46 (56,8)	45 (57,0)	48 (60,0)	93 (58,5)
Nein	17 (43,6)	18 (42,9)	35 (43,2)	34 (43,0)	32 (40,0)	66 (41,5)
<u>Eliminationsdiät für EoE zum Zeitpunkt des Screenings n (%)</u>						
Ja	2 (5,1)	5 (11,9)	7 (8,6)	15 (19,0)	16 (20,0)	31 (19,5)
Nein	37 (94,9)	37 (88,1)	74 (91,4)	64 (81,0)	64 (80,0)	128 (80,5)
<u>Auf einer allergiebasierten Eliminationsdiät beim Screening</u>						
Ja	14 (35,9)	14 (33,3)	28 (34,6)	25 (31,6)	21 (26,3)	46 (29,0)
Nein	25 (64,1)	28 (66,7)	53 (65,4)	54 (68,4)	59 (73,8)	113 (71,1)
EDC: <i>Electronic data capture</i> , EoE: Eosinophile Ösophagitis; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; IWRS: <i>Interactive web response system</i> , MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; TCS: Topische Kortikosteroide						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation: Biomarker zu Baseline

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
<u>Eosinophilenzahl im peripheren Blut (Giga/l)</u>						
n	39	42	81	76	79	155
MW (SD)	0,5 (0,25)	0,43 (0,21)	0,46 (0,23)	0,43 (0,21)	0,43 (0,21)	0,43 (0,21)
Median	0,45	0,43	0,44	0,43	0,42	0,43
Q1: Q3	0,27: 0,68	0,26: 0,60	0,27: 0,61	0,27: 0,53	0,28: 0,52	0,27: 0,53
Min: Max	0,1: 1,1	0,1: 0,9	0,1: 1,1	0,1: 1,2	0,1: 1,2	0,1: 1,2
<u>Eosinophilenzahl im peripheren Blut n (%)</u>						
< 0,15 Giga/l	3 (7,7)	4 (9,5)	7 (8,6)	4 (5,1)	3 (3,8)	7 (4,4)
≥ 0,15–< 0,30 Giga/l	7 (17,9)	9 (21,4)	16 (19,8)	20 (25,3)	21 (26,3)	41 (25,8)
≥ 0,30–< 0,50 Giga/l	12 (30,8)	13 (31,0)	25 (30,9)	26 (32,9)	24 (30,0)	50 (31,5)
≥ 0,50 Giga/l	17 (43,6)	16 (38,1)	33 (40,7)	26 (32,9)	31 (38,8)	57 (35,9)
Fehlende Werte	-	-	-	3 (3,8)	1 (1,3)	4 (2,5)
<u>Gesamt-IgE im Serum (IU/ml)</u>						
n	39	42	41	79	80	159
MW (SD)	728,3 (3176,19)	356,4 (673,28)	535,5 (2249,26)	494,5 (1174,24)	249,7 (424,36)	371,3 (886,46)
Median	100,0	110,0	107,0	126,0	133,5	133,0

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Q1: Q3	46,7: 294,0	51,1: 463,0	49,6: 306,0	51,5: 416,0	48,0: 302,5	48,6: 328,0
Min: Max	3: 19993	8: 3465	3: 19993	4: 9083	3: 3416	2,8: 9083,0
IgE: Immunglobulin E; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation: Begleiterkrankungen zu Studienbeginn und zugehörige Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
<u>Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte n (%)</u>						
Ja	9 (23,1)	7 (16,7)	16 (19,8)	22 (27,8)	19 (23,8)	41 (25,8)
Nein	30 (76,9)	35 (83,3)	65 (80,2)	57 (72,2)	61 (76,3)	118 (74,2)
<u>Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) (0–28)</u>						
n	9	6	15	19	17	36
MW (SD)	11,9 (9,13)	0,7 (1,03)	7,4 (8,97)	8,0 (6,48)	5,18 (7,92)	6,69 (7,24)
Median	10,0	0,0	2,0	9,0	0,0	4,5

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
Q1: Q3	8,0: 16,0	0,0: 2,0	0,0: 14,0	1,0: 14,0	0,0: 10,0	0,0: 12,5
Min: Max	0: 27	0: 2	0: 27	0: 19	0: 28	0: 28
<u>Asthma bronchiale in der Vorgeschichte n (%)</u>						
Ja	15 (38,5)	14 (33,3)	29 (35,8)	29 (36,7)	37 (46,3)	66 (41,5)
Nein	24 (61,5)	28 (66,7)	52 (64,2)	50 (63,3)	43 (53,8)	93 (58,5)
<u>Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) (0-6)</u>						
n	13	12	25	27	33	60
MW (SD)	0,7 (0,60)	0,9 (1,00)	0,8 (0,81)	0,8 (0,85)	1,1 (1,17)	0,95 (1,04)
Median	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6
Q1: Q3	0,0: 1,2	0,0: 1,8	0,0: 1,2	0,0: 1,4	0,2: 2,0	0,0: 1,5
Min: Max	0: 1	0: 3	0: 3	0: 3	0: 4	0: 3,8
<u>Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte n (%)</u>						
Ja	23 (59,0)	26 (61,9)	49 (60,5)	52 (65,8)	49 (61,3)	101 (63,5)
Nein	16 (41,0)	16 (38,1)	32 (39,5)	27 (34,2)	31 (38,8)	58 (36,5)
<u>Total Nasal Symptom Score (TNSS) (0-9)</u>						
n	18	21	39	50	47	97

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

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	42	81	79	80	159
MW (SD)	3,1 (2,08)	3,4 (2,29)	3,3 (2,18)	2,7 (2,09)	2,7 (2,55)	2,7 (2,32)
Median	4,0	3,0	3,0	2,0	2,0	2,0
Q1: Q3	1,0: 5,0	1,0: 6,0	1,0: 5,0	1,0: 4,0	0,0: 4,0	1,0: 4,0
Min: Max	0: 6	0: 7	0: 7	0: 8	0: 9	0: 9
<u>Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ(S)+12) (0–6)</u>						
n	18	22	40	50	47	97
MW (SD)	1,4 (0,91)	1,1 (0,78)	1,2 (0,84)	1,2 (0,94)	1,4 (1,43)	1,3 (1,20)
Median	1,3	0,9	1,1	1,2	0,9	1,07
Q1: Q3	0,8: 1,9	0,6: 1,3	0,7: 1,7	0,6: 1,8	0,3: 2,1	0,32: 1,96
Min: Max	0: 4	0: 3	0: 4	0: 4	0: 5	0,0: 5,0
ACQ-5: <i>Asthma Control Questionnaire-5</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; RQLQ(S)+12: <i>Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; SD: Standardabweichung; TNSS: <i>Total Nasal Symptom Score</i>						

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.

Beschreibung der Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, wird die Studie EE-1774 herangezogen.

Die Studie EE-1774 ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie, die sich in 3 Teile (A, B und C) unterteilt. Die für die Nutzenbewertung relevanten Studienteile A und B werden im Folgenden beschrieben.

Studienteil A

Studiendesign

Teil A der Studie EE-1774 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multi-zentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Dupilumab QW im Vergleich zu Placebo QW bei erwachsenen und jugendlichen EoE-Patienten zu untersuchen.

Studiendauer

Nach einer Screening-Phase von bis zu 12 Wochen folgte die 24-wöchige Behandlungsphase mit 300 mg Dupilumab oder einem entsprechenden Placebo. Anschließend erfolgte entweder eine 12-wöchige Follow-up-Phase oder die Patienten wurden in Studienteil C (28 Wochen Behandlung) eingeschlossen, woraufhin im Anschluss eine 12-wöchige Follow-up-Phase durchgeführt wurde.

Studienpopulation

Studienteil A umfasste Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, die mittels Ösophagusbiopsie und einer dabei detektierten Spitzenzahl der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilen (EOS) von ≥ 15 eos/hpf mit EoE diagnostiziert wurden. Die Ösophagusbiopsie musste nach einer mindestens 8-wöchigen Hochdosis-PPI-Therapie in der Vergangenheit durchgeführt

worden sein. Patienten, die eine solche PPI-Therapie nicht erhalten hatten, mussten diese während der Screening-Phase nachholen, bevor die Ösophagusbiopsie durchgeführt wurde. Eine weitere Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie waren Schluckbeschwerden beim Essen fester Nahrung, die in den letzten 4 Wochen vor dem Screening durchschnittlich 2-mal pro Woche aufgetreten sein mussten.

Patienten, die in den letzten 8 Wochen vor der Baseline-Visite schluckbare TCS erhielten oder eine Behandlung mit Leukotrienantagonisten oder nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 8 Wochen vor Screening begannen, abbrachen oder bei denen eine dieser Therapien angepasst wurden, waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. TCS beinhalteten in der Studie jegliche schluckbare TCS, zu denen u. a. Budesonid und Fluticason zählen. Beide Wirkstoffe sind gleichermaßen wirksam – gemessen an der klinischen und histologischen Ansprechrate bei erwachsenen Patienten mit EoE, die zuvor eine achtwöchige PPI-Behandlung erhielten [47].

In Studienteil A wurden insgesamt 81 Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Dupilumab-Arm (42 Patienten) bzw. Placebo-Arm (39 Patienten) randomisiert, und zwar stratifiziert nach Alter (12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und nach Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein). Die demographischen Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen waren dementsprechend vergleichbar (Tabelle 4-13).

So lag das durchschnittliche Alter im Placebo-Arm bei 28,8 Jahren und bei 33,9 Jahren im Dupilumab-Arm. Mehr als die Hälfte der Patienten war mit 53,8 % im Placebo- und mit 66,7 % im Dupilumab-Arm männlich und die Patienten in beiden Armen mehrheitlich weiß (94,9 % vs. 97,6 %).

Die EoE-spezifischen Baseline-Charakteristika waren ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14). So lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der EoE-Diagnose bei 24,7 Jahren im Placebo-Arm und bei 29,5 Jahren im Dupilumab-Arm. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der EoE betrug 4,77 bzw. 5,23 Jahren im Placebo- bzw. Dupilumab-Arm. Die Patienten in beiden Behandlungsarmen waren gleichermaßen durch die Schluckbeschwerden beeinflusst. So lag das Ausmaß der Dysphagie, gemessen mittels DSQ, bei 35,1 im Placebo-Arm und bei 32,2 im Dupilumab-Arm, wobei ein höherer Wert auf der Skala des DSQ (0–84) für schwere bzw. häufig auftretende Schluckbeschwerden hinweist. Auch die Beeinträchtigung der Lebensqualität, gemessen mittels EoE-IQ, sowie die Symptommhäufigkeit und -schwere (EoE-SQ, PGIS) waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Darüber hinaus zeigten die Patienten auch vergleichbare histologische und endoskopische Befunde. So waren u. a. die Spitzenzahl der EOS und der EREFS-Gesamtscore zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Ein Großteil der Patienten im Placebo- (79,5 %) bzw. im Dupilumab-Arm (69,0 %) nahm in der Vergangenheit TCS zur Behandlung der EoE ein (siehe Tabelle 4-15). Bei 53,8 % bzw. 54,8 % der Patienten im Placebo- bzw. Dupilumab-Arm waren die TCS jedoch nicht zur Behandlung der EoE wirksam. Des Weiteren wurden mehr als die Hälfte der Patienten im Placebo- (64,1 %) und Dupilumab-Arm (61,9 %) zum Zeitpunkt der Randomisierung mit PPI

behandelt. In der Vergangenheit hatten zudem 43,6 % der Patienten im Placebo- und 42,9 % im Dupilumab-Arm eine Ösophagusdilatation. Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Eliminationsdiät durchführten, war mit 41,0 % im Placebo- und 40,5 % im Dupilumab-Arm ebenfalls vergleichbar.

Die Patienten wiesen mehrheitlich weitere Typ-2-Begleiterkrankungen auf (siehe Tabelle 4-17): So litten 60,5 % der Patienten in Studienteil A an einer allergischen Rhinitis. Zudem trat Asthma bronchiale bei insgesamt 35,8 % und atopische Dermatitis bei 19,8 % der Studienteilnehmer von A auf.

Insgesamt umfasst die Studienpopulation Jugendliche und Erwachsene mit EoE, die seit ca. 5 Jahren an der Erkrankung leiden und die bereits mit PPI, TCS, Eliminationsdiäten oder Ösophagusdilatationen in hohem Maße vortherapiert waren. Trotz dieser Vortherapien litten die Patienten neben histologischen Anzeichen der EoE (Zahl der Eosinophilen in Ösophagusbiopsien zu Studienbeginn ≥ 15 eos/hpf) weiterhin an schweren und häufig auftretenden EoE-Symptomen (DSQ, EoE-SQ etc.). Hierzu zählen u. a. Schluckbeschwerden, Brustschmerzen, Bauchschmerzen und Erbrechen. Diese Symptome führten auch zu einer Beeinflussung der Lebensqualität der Patienten.

Hintergrund- und Notfalltherapie

Hintergrundtherapie

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten Patienten in der Vergangenheit oder während der Screening-Phase eine mindestens achtwöchige Hochdosis-PPI-Therapie erhalten haben. Hochdosis-PPI waren definiert als PPI, die in der für die zugelassenen Indikationen maximal empfohlenen Dosierungen gemäß Fachinformation angewendet wurden (siehe Tabelle 4-12). Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 6 Wochen eine Eliminationsdiät durchführten bzw. seit mindestens 8 Wochen stabil auf Hochdosis-PPI, nasale und/oder inhalative Kortikosteroide oder Leukotrienantagonisten eingestellt waren, führten diese Therapien während der Studie unverändert fort. Patienten, die in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn schluckbare TCS einnahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Notfalltherapie

Sofern medizinisch indiziert, z. B. aufgrund unerträglicher EoE-Symptome, konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer SCS, TCS oder eine Ösophagusdilatation erhalten. Die individuelle Auswahl der Notfalltherapie wurde durch den Prüfarzt oder den klinischen Monitor getroffen. Vor der Gabe der Notfalltherapie bzw. vor der notfallmäßigen Ösophagusdilatation fand eine Endoskopie einschließlich Biopsie statt. Die Patienten durften nach der Notfalltherapie weiterhin an der Studie teilnehmen und die Studienmedikation erhalten.

Studienteil B

Studiendesign

Teil B der Studie EE-1774 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multi-zentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Dupilumab QW im Vergleich zu Placebo QW und 300 mg Dupilumab zweiwöchentlich (Q2W) bei erwachsenen und jugendlichen EoE-Patienten zu untersuchen. Die Behandlung mit 300 mg Dupilumab Q2W entspricht nicht der Fachinformation von Dupilumab und wird daher im Folgenden nicht näher beschrieben.

Studiendauer

Die Screening-Phase von Teil B der Studie EE-1774 begann nach Einschluss des letzten Patienten in Teil A und dauerte analog zu Teil A 12 Wochen. Nach der Screening-Phase folgte die 24-wöchige Behandlungsphase mit Dupilumab oder Placebo. Anschließend erfolgte entweder eine 12-wöchige Follow-up-Phase oder die Patienten wurden in Studienteil C eingeschlossen, woraufhin im Anschluss eine 12-wöchige Follow-up-Phase durchgeführt wurde.

Studienpopulation

In Studienteil B wurden erwachsene und jugendliche EoE-Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, deren EoE-Diagnose, wie für Teil A bereits beschrieben, über eine Ösophagusbiopsie bestätigt wurde. Zusätzlich mussten mindestens 10 % der Studienteilnehmer jugendliche EoE-Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre sein. Mindestens 30 % der Studienteilnehmer mussten TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit eingenommen haben. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien in Studienteil B waren identisch mit den Kriterien in Studienteil A, sodass grundsätzlich von einer vergleichbaren Studienpopulation in beiden Studienteilen ausgegangen werden kann.

Insgesamt wurden 240 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf den 300 mg QW Dupilumab-Arm (80 Patienten) bzw. 300 mg Q2W Dupilumab-Arm (81 Patienten) und Placebo-Arm (79 Patienten) randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Alter (12– < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und nach Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein). Die Behandlung mit 300 mg Dupilumab Q2W entspricht nicht der zugelassenen Dosierung für EoE und wird daher in der folgenden Beschreibung nicht weiter berücksichtigt.

Die demographischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-13). Das durchschnittliche Alter lag im Placebo-Arm bei 27,9 Jahren und bei 28,7 Jahren im Dupilumab-Arm. Mehr als die Hälfte der Patienten war mit 73,4 % im Placebo- und 62,5 % im Dupilumab-Arm männlich und die Patienten in beiden Armen mehrheitlich weiß (91,1 % vs. 88,8 %).

Die Krankheitscharakteristika waren ähnlich zu Studienteil A und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14): Das durchschnittliche Alter bei Diagnose der EoE betrug 23,6 Jahre im Placebo- und 23,6 Jahre im Dupilumab-Arm. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der EoE betrug 4,88 bzw. 5,89 Jahre im Placebo- bzw. Dupilumab-Arm. Auch

das Ausmaß der Schluckbeschwerden war, gemessen mittels DSQ auf einer Skala von 0–84, (mit einem niedrigen Wert gleichbedeutend für weniger schwere bzw. weniger häufig auftretende Schluckbeschwerden) mit 36,1 im Placebo- bzw. 38,4 im Dupilumab-Arm vergleichbar. Die Häufigkeit und Schwere weiterer bei EoE auftretender Symptome (EoE-SQ) sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität zu Baseline (gemessen durch den EoE-IQ) war in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

Die Patienten in beiden Behandlungsarmen zeigten vergleichbare histologische und endoskopische Befunde und wurden in einem ähnlichen Ausmaß in der Vergangenheit bzw. zum Zeitpunkt des Screenings therapiert (siehe Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15). So nahmen mit 70,9 % des Placebo-Arms bzw. 68,8 % des Dupilumab-Arms TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit ein, wobei diese Therapie bei 43,0 % bzw. 40,0 % der Patienten nicht wirksam war. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden zudem 72,2 % im Placebo- bzw. 71,3 % im Dupilumab-Arm mit PPI behandelt. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte zudem bereits eine Eliminationsdiät in der Vergangenheit durchgeführt (57 % vs. 60,0%).

Vergleichbar mit Studienteil A wiesen auch die Studienteilnehmer in Teil B weitere Begleiterkrankungen mit zugrunde liegender Typ-2-Inflammation auf (siehe Tabelle 4-17). Der Anteil der Patienten mit allergischer Rhinitis lag so bei 63,5 %, wobei 41,5 % bzw. 25,8 % der Patienten an Asthma bzw. atopischer Dermatitis litten.

Wie auch in Studienteil A mussten alle Patienten eine mindestens achtwöchige Hochdosis-PPI-Behandlung gehabt haben, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Die erlaubte Hintergrundtherapie mit Hochdosis-PPI oder Eliminationsdiäten sowie der verfügbaren Notfalltherapie mit TCS, SCS oder Ösophagusdilatation war ebenfalls identisch mit Studienteil A.

Analog zu Studienteil A umfasst auch die Studienpopulation von Teil B Jugendliche und Erwachsene, die schwer an EoE erkrankt sind. Die Patienten litten bei Einschluss in die Studie trotz einer Vortherapie mit konventioneller medikamentöser Therapie (PPI und mehrheitlich TCS) und ggfs. Eliminationsdiät oder Dilatation weiterhin an histologischen Auffälligkeiten. Zudem litten die Patienten an EoE-spezifischen Symptomen wie z. B. Schluckbeschwerden sowie einer beeinträchtigten Lebensqualität.

Zusammenfassend waren die Patientencharakteristika sowohl zwischen den einzelnen Studienarmen (Dupilumab QW und Placebo QW + Hintergrund- und Notfalltherapie) als auch zwischen den Studienteilen A und B vergleichbar. Die erlaubten Hintergrund- und Begleittherapien waren in den Studienteilen A und B identisch.

Umsetzung der zVT in den Studienteilen A und B

Die zVT für Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen

medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, lautet¹⁶ [1]:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Budesonid und PPI stellen nach Aussage des G-BA mögliche Komparatoren dar, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Frage kommen.

Die zVT ist in den Placebo-Armen der Studienteile A und B der Studie EE-1774 durch die erlaubte Hintergrund- und Notfalltherapie adäquat umgesetzt. Die Umsetzung basiert insbesondere darauf, dass:

- alle eingeschlossenen Patienten eine mindestens achtwöchige Behandlung mit Hochdosis-PPI in der Vergangenheit oder während des Screenings hatten und die Mehrheit der Patienten diese Therapie während der Studie fortführte,
- die Mehrheit der Patienten zusätzlich eine Therapie mit TCS zur Behandlung der EoE hinter sich hatte, und diese wiederum bei der Mehrheit der Patienten erfolglos war,
- die Patienten mehrheitlich eine Eliminationsdiät in der Vergangenheit hatten bzw. während der Studie durchführten und ein Großteil der Patienten zudem eine Ösophagusdilatation in der Vergangenheit hatte
- Patienten, die eine solche Therapie benötigten, während der gesamten Studiendauer TCS, SCS oder eine Ösophagusdilatation nach Maßgabe des Prüfarztes als Notfalltherapie erhalten durften.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten eine Vortherapie mit konventioneller medikamentöser Therapie (PPI und mehrheitlich TCS).

Die Patienten erhielten eine mindestens achtwöchige Hochdosis-PPI Therapie dabei entweder in der Vergangenheit oder während des Screenings. Patienten, die die PPI-Therapie während des Screenings durchführten, setzten die Behandlung während der Studie fort. So wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung 69,5 % der Patienten in den gepoolten Placebo-Armen bzw. 68,0 % der Patienten in den gepoolten Dupilumab QW-Armen mit Hochdosis-PPI behandelt (siehe Tabelle 4-18). Die laut Studienprotokoll erlaubten Hochdosis-PPI-Regime entsprachen der in den zugelassenen Anwendungsgebieten maximal empfohlenen täglichen Dosis laut Fachinformation [48-53]. Somit war die maximale PPI-Dosis bei allen Patienten bereits ausgeschöpft und eine weitere Dosissteigerung nicht möglich.

¹⁶ Wortlaut des zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebiets: „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind oder dafür nicht in Frage kommen.“ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH geht davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT ebenso für den zugelassenen Wortlaut des Anwendungsgebiets gilt.

Neben PPI erhielt die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (gepoolte Placebo-Arme: 73,7 %; gepoolte Dupilumab QW-Arme: 68,9 %) in der Vergangenheit bereits zusätzlich TCS zur Behandlung der EoE (vgl. Tabelle 4-18). Bei einem Großteil dieser Patienten (Placebo: 46,6 %; Dupilumab-QW: 45,1 %) waren TCS jedoch nicht wirksam. Patienten, die in den letzten 8 Wochen vor der Randomisierung TCS bekamen, waren von der Studie ausgeschlossen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bei den eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung TCS nicht angezeigt waren.

Des Weiteren war ein Großteil der Patienten mit einer Eliminationsdiät in der Vergangenheit vortherapiert (Placebo-Arm: 56,8 %, Dupilumab-Arm: 59,0 %) oder erhielt bereits eine Ösophagusdilatation (Placebo-Arm: 42,4 %, Dupilumab-Arm: 36,1 %) und zeigte trotzdem histologische und klinische Anzeichen einer EoE.

Während der gesamten Studiendauer konnten Patienten, bei denen aufgrund nicht-tolerierbarer EoE-Symptome eine solche Therapie nach Ermessen des Prüfarztes indiziert war, eine Notfalltherapie mit TCS, SCS oder eine Ösophagusdilatation erhalten. Während der Studie bekamen insgesamt 5 Patienten in den gepoolten Placebo-Armen bzw. 1 Patient in den gepoolten Dupilumab QW-Armen eine Notfalltherapie mit TCS oder SCS und 2 Patienten (Placebo) bzw. 1 Patient (Dupilumab QW) eine Ösophagus- oder Pylorusdilatation (siehe Tabelle 4-18). Um die Umsetzung der zVT zu gewährleisten, wurden Daten von Patienten nach einer Notfalltherapie in den für das Dossier durchgeführten post-hoc Analysen berücksichtigt.

Zusammenfassend erhielten die mehrfach vorbehandelten und trotzdem schwer an EoE erkrankten Patienten in beiden Studienarmen eine adäquate Therapie zur Behandlung der EoE, und zwar einschließlich PPI und, sofern im Ermessen des Prüfarztes erforderlich, TCS. Die Hintergrund- und Notfalltherapie im Vergleichsarm entspricht somit der zVT.

Tabelle 4-18: Umsetzung der zVT: Vor-, Begleit- und Hintergrundtherapie der gepoolten Studienpopulation

Population	Gepoolte Population der Studienteile A+B	
	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie n (%)	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie n (%)
Therapie mit Hochdosis-PPI		
• zum Zeitpunkt der Randomisierung ^a	82/118 (69,5 %)	83/122 (68,0 %)
• in der Vergangenheit ^b	117/117 (100 %)	122/122 (100 %)
TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit ^a	87/118 (73,7 %)	84/122 (68,9 %)
TCS zur Behandlung der EoE nicht wirksam ^a	55/118 (46,6 %)	55/122 (45,1 %)
Eliminationsdiät in der Vergangenheit	67/118 (56,8 %)	72/122 (59,0 %)
Ösophagusdilatation in der Vergangenheit	50/118 (42,4 %)	44/122 (36,1 %)

Population	Gepoolte Population der Studienteile A+B	
	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie n (%)	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie n (%)
≥ 1 medikamentöse Notfalltherapie ^b	5/117 (4,3 %)	1/122 (0,8 %)
≥ 1 operative Notfalltherapie ^b	2/117 (1,7 %)	1/122 (0,8 %)
a: Basierend auf der FAS-Population der IPD-Meta-Analyse der Studienteile EE-1774 A und B b: Basierend auf der SAF-Population der IPD-Meta-Analyse der Studienteile EE-1774 A und B EoE: Eosinophile Ösophagitis; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; TCS: Topische Kortikosteroide		

Fazit zur Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Dupilumab ist angezeigt zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie EE-1774 (Studienteile A und B) wurde Dupilumab in der laut Fachinformation zugelassenen Dosierung (300 mg QW) zur Behandlung der EoE verabreicht.

In beiden Studienteilen wiesen die Patienten laut Ein- bzw. Ausschlusskriterien histologische Anzeichen einer EoE gemäß den gängigen Diagnosekriterien sowie anhaltende Symptome der EoE auf. Die beschriebenen Baseline-Charakteristika bezüglich Krankheitsdauer, Schweregrad und Häufigkeit der patientenberichteten Symptome sowie der Anzahl der EOS in Ösophagusbiopsien waren zwischen den Behandlungsarmen (Dupilumab QW und Placebo QW) sowie den Studienteilen A und B vergleichbar. Die vorherigen Therapien und Hintergrundtherapien, in Form von PPI oder Eliminationsdiäten sowie die erlaubten Notfalltherapien während der Studie waren ebenfalls vergleichbar. Trotz Behandlung durch konventionelle medikamentöse Therapien in Form von vorheriger mindestens achtwöchiger Behandlung mit hochdosierten PPI bzw. einer Einnahme von TCS in der Vergangenheit, zeigten die Patienten zu Studienbeginn bedeutsame Symptome und histologische Anzeichen einer EoE.

Die Patientenpopulation der Studienteile A und B der Studie EE-1774 entspricht damit vollständig dem Anwendungsgebiet von Dupilumab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Dupilumab wurde in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen der Studie EE-1774 entsprechend der deutschen Fachinformation verabreicht. Die im Dossier dargestellte Patientenpopulation der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, entspricht ebenfalls dem Anwendungsgebiet von Dupilumab.

Die Verteilung der Geschlechter und das Alter der Patienten in der Studie spiegeln die erwartete Verteilung in Deutschland wider. So gibt eine epidemiologische Studie mit EoE-Patienten aus Spanien und Italien an, dass erwachsene Männer (77,8 %) häufiger von EoE betroffen sind als Frauen (22,2 %) [54]. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zudem bei 33,7 Jahren. In der gepoolten Studienpopulation der Studienteile A und B lässt sich feststellen, dass 65,4 % der Patienten männlich und 34,6 % weiblich waren. In der Studienpopulation sind zudem 70,0 % der Patienten ≥ 18 Jahre alt, wobei das Durchschnittsalter insgesamt bei 29,34 Jahren lag.

Auch die Vortherapien der Patienten sowie die erlaubten Hintergrund- und Notfalltherapien deuten auf keine Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext hin. Die Vor- und Hintergrundtherapien sowie die eingesetzten Notfalltherapien der Studienpopulation spiegeln die in der europäischen EUREOS-Leitlinie empfohlenen Behandlungsmaßnahmen wider. Die in der Studie angewandten Hintergrund- und Notfalltherapien sind in Deutschland verfügbar und in der Versorgung der EoE etabliert.

Zusammenfassend können die Ergebnisse der Studie EE-1774 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen 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 4-19: 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			
EE-1774 Teil A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 handelt es sich um randomisierte und doppelblinde Studien. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dem Alter der Patienten ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) und der Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein). Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral über ein interaktives Sprach-

dialogsystem bzw. über ein webbasiertes System (*Interactive Voice Response System, IVRS*, oder *Interactive Web Response System, IWRS*). Sowohl das Studienpersonal als auch die Patienten waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktdimension	Bezeichnung des Endpunkts	EE-1774 Teil A	EE-1774 Teil B
Mortalität^a	Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	Ja	Ja
Morbidität	Reduktion der EOS	Ja	Ja
	DSQ	Ja	Ja
	EoE-SQ <ul style="list-style-type: none"> • Symptomschwere • Symptommhäufigkeit • Einzelne Symptome 	Ja	Ja
	Dysphagie-PGIC	Ja	Ja
	Dysphagie-PGIS	Ja	Ja
	Notfalltherapie	Ja	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EoE-IQ	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Ja	Ja
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Ja	Ja
	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Ja	Ja
	UE von speziellem Interesse (UESI)	Ja	Ja
<p>a: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>			

4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Anzahl der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge, wurde in der Studie im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Auswertung beruht auf der SAF-Population.
EE-1774 Teil B	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Anzahl der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge, wurde in der Studie im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Auswertung beruht auf der SAF-Population.

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 4-22: 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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Sowohl die 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	0 (0,0)	NB
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	0 (0,0)	78	0 (0,0)	NB
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	0 (0,0)	117	0 (0,0)	NB
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>					

Während des gesamten Beobachtungszeitraums der Studienteile A und B verstarb kein Patient (siehe Tabelle 4-23).

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

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

Für den Endpunkt Mortalität wurde keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt, da während des gesamten Beobachtungszeitraums in den Studienteilen A und B kein Patient verstarb.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	Zur Beurteilung des Ausmaßes der Ösophaguserkrankung wird der Spitzenwert der EOS herangezogen. Mithilfe von jeweils 2 Biopsien aus 3 verschiedenen Abschnitten des Ösophagusepithels (proximal, distal und zentral) wird die maximale Anzahl an Eosinophilen in der am schwersten entzündeten Gewebeprobe ermittelt und als Spitzenwert verwendet. <u>Darstellung im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf
EE-1774 Teil B	Der Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf wurde analog zu EE-1774 Teil A erhoben.

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der EOS 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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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 4-26: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	25 (59,5) / 0 (0,0)	39	2 (5,1) / 0 (0,0)	40,69 [7,55; 219,20] < 0,0001 11,10 [2,83; 43,48] 0,0006 55,31 [39,58; 71,04] < 0,0001
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	47 (58,8) / 0 (0,0)	79	5 (6,3) / 0 (0,0)	21,21 [7,52; 59,82] < 0,0001 8,93 [3,66; 21,79] < 0,0001 53,50 [41,20; 65,79] < 0,0001
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	72 (59,0) / 0 (0,0)	118	7 (5,9) / 0 (0,0)	23,64 [9,89; 56,55] < 0,0001 9,52 [4,53; 19,98] < 0,0001 54,67 [44,81; 64,52] < 0,0001

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 59,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf im Vergleich zu 5,9 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-26). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die beiden Studienteile A und B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

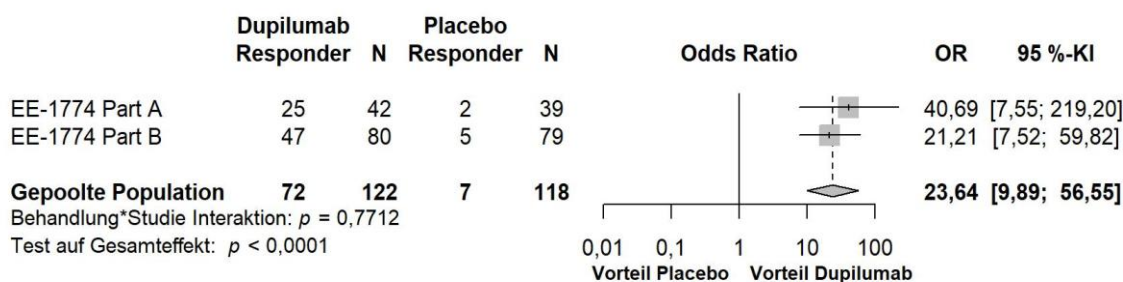


Abbildung 4-2: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

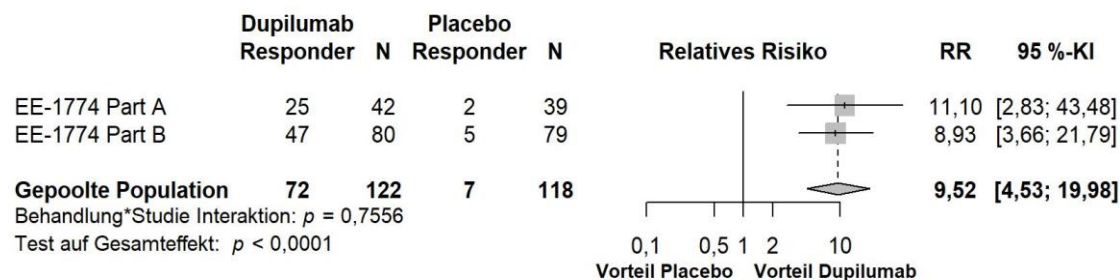


Abbildung 4-3: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf zu Woche 24 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des DSQ

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	<p>Das Ausmaß der Schluckbeschwerden wurde in der Studie mit Hilfe des DSQ gemessen. Der DSQ besteht aus 4 Fragen, die die Häufigkeit und Schwere der Dysphagie beim Schlucken fester Nahrung sowie die Schwere der damit verbundenen Schmerzen erfassen. Der Fragebogen wird von den Patienten täglich nach der letzten Mahlzeit, jedoch noch vor dem Schlafengehen in Form eines elektronischen Patiententagebuchs beantwortet.</p> <p>Die Beantwortung der 1. Frage stellt fest, ob die Patienten an dem Tag bereits feste Nahrung zu sich genommen haben. Bei einer Antwort mit „Ja“ wird Frage 1 mit 0 bewertet und in Folge die Fragen 2–4 gestellt. Bei Beantwortung der Frage 1 mit „Nein“ (Bewertung mit 0 Punkten) wird eine zusätzliche Frage hinsichtlich der Ursache für die Vermeidung fester Nahrung gestellt. Die Fragen 2–4 werden in diesem Fall nicht gestellt.</p> <p>Die Berechnung des DSQ-Gesamtscores erfolgt mit Hilfe der Punktwerte für Frage 2 („Ja“ = 2 Punkte; „Nein“ = 0 Punkte) und Frage 3 (5-Punkte-Skala: 0 Punkte = „Verbesserung ohne Hilfe“ bis 4 Punkte = „Verbesserung mit ärztlicher Hilfe“). Der Gesamtscore wird als adjustierter Summenscore über die letzten 14 Tage berechnet, wobei mindestens 8 Werte vorliegen müssen. Der Gesamtscore kann Werte von 0–84 annehmen, wobei ein niedrigerer Wert auf weniger schwere bzw. weniger häufige auftretende Schluckbeschwerden hinweist.</p> <p>Die Auswertung der 4. Frage hinsichtlich des Schmerzes beim Schlucken der Nahrung erfolgt wie im Studienprotokoll präspezifiziert separat von Fragen 2 und 3. Basierend auf einer 5-Punkte-Skala (0 = „keine Schmerzen“ bis 4 = „sehr starke Schmerzen“) kann der Summenscore für Frage 4 Werte von 0–56 annehmen. Der adjustierte Summenscore wird dabei über die letzten 14 Tage vor dem Erhebungszeitpunkt ermittelt, wobei mindestens 8 Werte vorliegen mussten.</p> <p>Da Schmerz nach Aussage des G-BA im Beratungsgespräch ein relevantes Symptom der EoE ist [1], wurde für das Dossier post-hoc der „modifizierte Gesamtscore“ aus den Fragen 2, 3 und 4 berechnet. Der modifizierte Gesamtscore kann Werte von 0–140 annehmen.</p> <p>Für den DSQ wird eine Responderanalyse durchgeführt, bei der eine Relevanzschwelle von jeweils 15 % der Skalenspannweite angenommen wird. Dies entspricht einer Verbesserung von $\geq 12,6$ Punkten im Gesamtscore (Fragen 2 und 3) bzw. einer Verbesserung von ≥ 21 Punkten im modifizierten Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4).</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <p><u>Hauptanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) <p><u>Nebenanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des DSQ im Vergleich zum Ausgangswert: <ul style="list-style-type: none"> ○ des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) ○ des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) ○ der Frage 4 (Schmerz) des DSQ
EE-1774 Teil B	Die Operationalisierung des DSQ erfolgte analog zum Studienteil A der Studie EE-1774.

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den DSQ 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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den DSQ lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4G aufgeführt.

Für die Analysen zum 15 %-Responderkriterium und die Analyse zur Veränderung des modifizierten DSQ (Fragen 2, 3 und 4) bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass diese Analysen nicht a priori im Studienprotokoll geplant waren. Die post hoc Auswertungen sollen eine quantitative Aussage zu einem vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkt ermöglichen. Für die Auswertung wurden objektive Kriterien herangezogen: Die Analyse des modifizierten Gesamtscores ist an die präspezifizierte Auswertung zur Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) angelehnt. Die Analysen zum 15 %-Responderkriterium entsprechen den Vorgaben der Dossiervorlage. Daher kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den DSQ wird somit als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.3.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Frage 2 und 3)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	27 (64,3) / 1 (2,4)	39	14 (35,9) / 0 (0,0)	3,14 [1,22; 8,10] 0,0181 1,69 [1,04; 2,75] 0,0334 28,25 [6,80; 49,70] 0,0173
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	53 (66,3) / 3 (3,8)	79	30 (38,0) / 2 (2,5)	2,95 [1,53; 5,68] 0,0012 1,73 [1,25; 2,39] 0,0010 26,16 [10,67; 41,65] 0,0014
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	80 (65,6) / 4 (3,3)	118	44 (37,3) / 2 (1,7)	2,99 [1,75; 5,12] < 0,0001 1,72 [1,31; 2,25] < 0,0001 26,57 [13,83; 39,30] 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 65,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore im Vergleich zu 37,3 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-29). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die beiden Studienteile A und B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

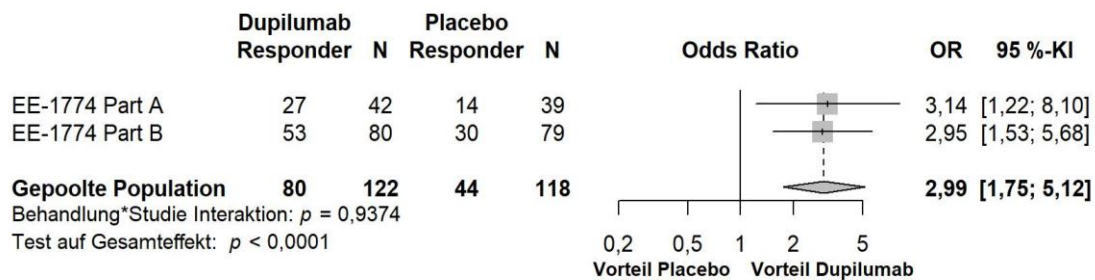


Abbildung 4-4: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

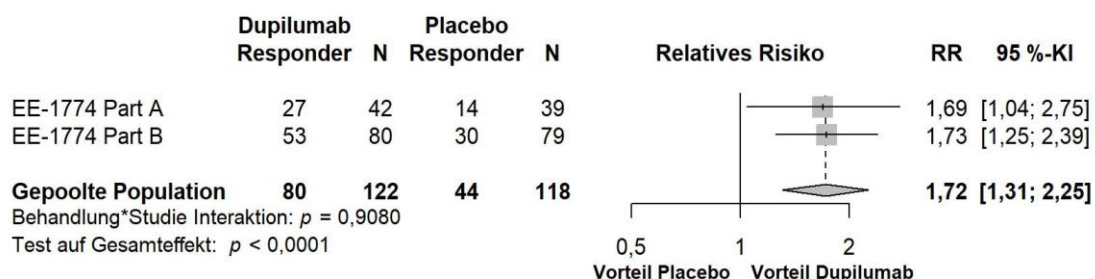


Abbildung 4-5: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	20 (47,6) / 1 (2,4)	39	12 (30,8) / 0 (0,0)	1,96 [0,77; 4,99] 0,1574 1,48 [0,83; 2,64] 0,1837 16,49 [-5,16; 38,14] 0,1603
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	51 (63,8) / 2 (2,5)	79	22 (27,8) / 2 (2,5)	4,32 [2,19; 8,52] < 0,0001 2,25 [1,51; 3,35] < 0,0001 34,56 [19,64; 49,49] < 0,0001
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	71 (58,2) / 3 (2,5)	118	34 (28,8) / 2 (1,7)	3,30 [1,92; 5,67] < 0,0001 2,00 [1,46; 2,76] < 0,0001 28,25 [15,84; 40,67] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 58,2 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore im Vergleich zu 28,8 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-30). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte

Population und für Studienteil B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Für Studienteil A zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung 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.

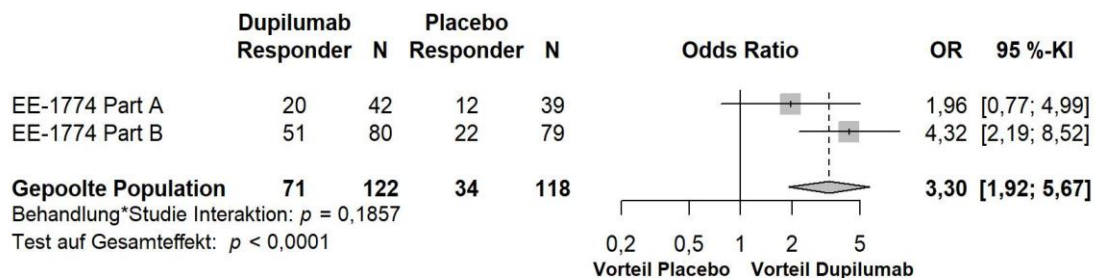


Abbildung 4-6: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

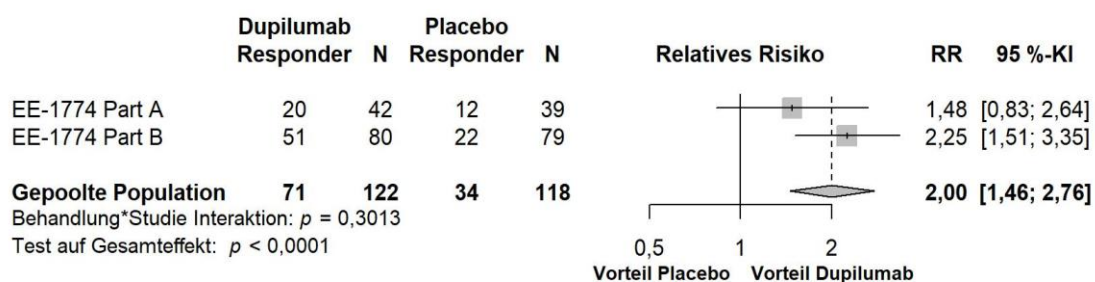


Abbildung 4-7: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu Studienteil B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.3.3 Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	42	32,25 (12,661)	38	11,44 (14,283)	-21,96 (2,516)	39	35,13 (12,113)	33	24,54 (18,917)	-10,90 (2,685)	-11,05 [-17,714; -4,393] 0,0011	-0,75 [-1,201; -0,298]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	80	38,36 (10,705)	65	13,29 (15,377)	-24,94 (1,828)	78	36,09 (10,550)	61	21,69 (17,065)	-14,84 (1,866)	-10,10 [-14,788; -5,413] < 0,0001	-0,70 [-1,018; -0,373]
Gepoolte Population												
24 Wochen	122	36,25 (11,731)	103	12,55 (14,849)	-23,15 (1,487)	117	35,77 (11,052)	94	22,64 (17,659)	-12,68 (1,576)	-10,47 [-14,277; -6,670] < 0,0001	-0,72 [-0,980; -0,458]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert zeigt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studienteilen einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-31). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] ausschließt.

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 Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Schluckbeschwerden erhoben mittels DSQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des DSQ im Dupilumab-Arm ab.

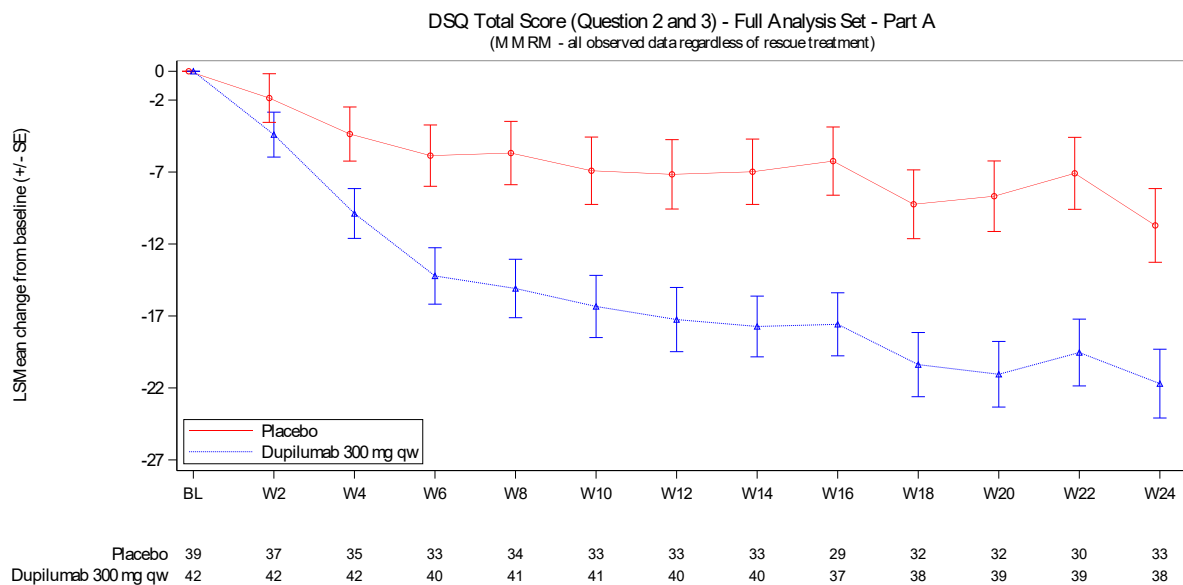


Abbildung 4-8: Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

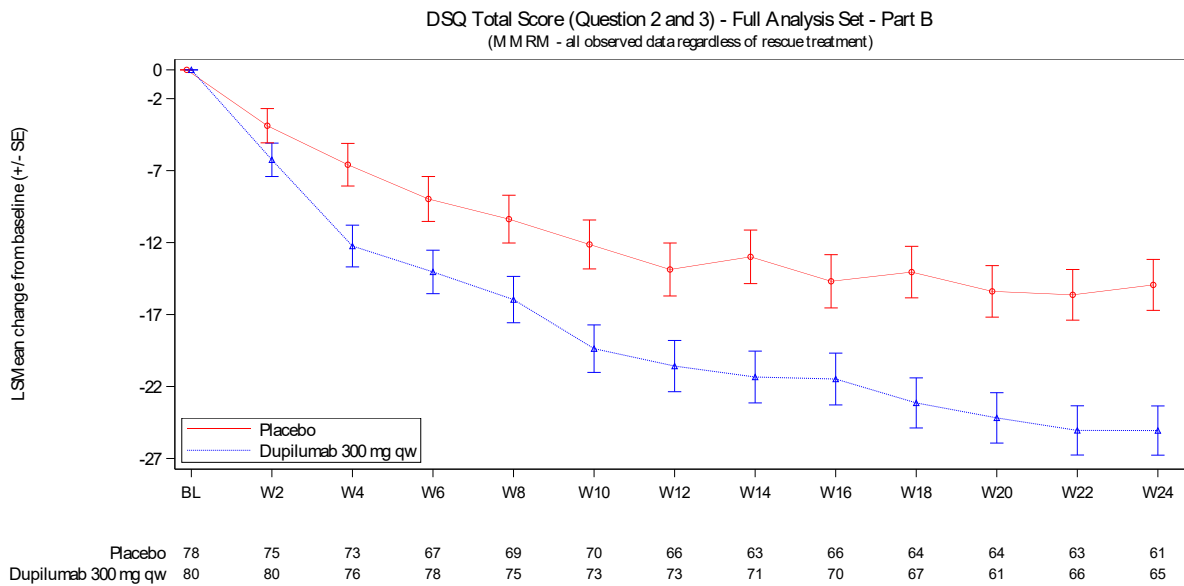


Abbildung 4-9: Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

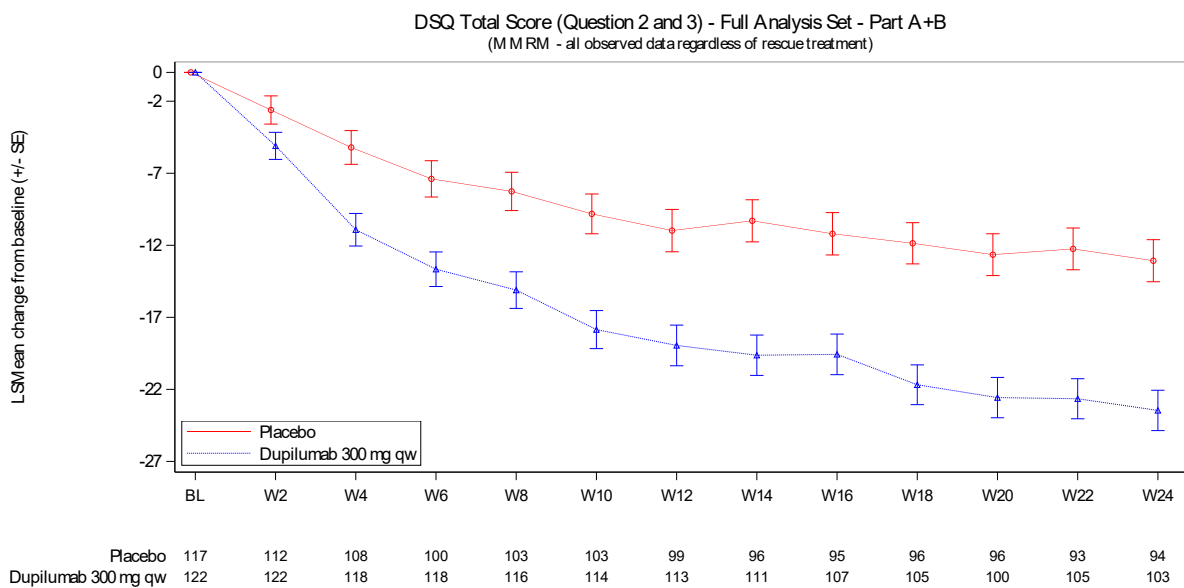


Abbildung 4-10: Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

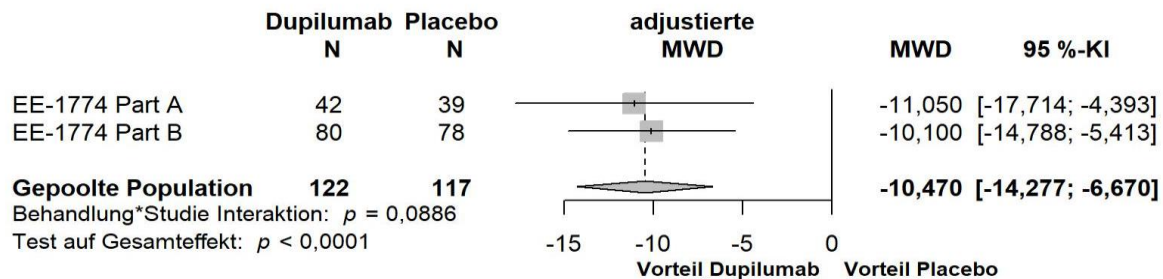


Abbildung 4-11: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

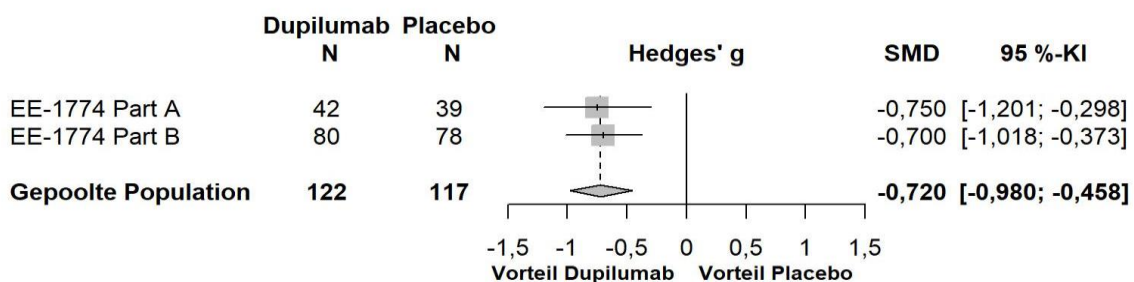


Abbildung 4-12: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores 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 Studienteilen A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.3.4 Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	42	43,94 (20,718)	38	13,75 (17,433)	-32,16 (3,409)	39	48,46 (21,350)	33	33,27 (28,769)	-15,62 (3,631)	-16,53 [-25,536; -7,532] 0,0003	-0,83 [-1,278; -0,377]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	80	53,42 (18,986)	65	17,55 (21,973)	-35,65 (2,651)	78	51,20 (20,262)	61	29,60 (25,176)	-22,36 (2,706)	-13,30 [-20,082; -6,513] 0,0001	-0,63 [-0,950; -0,308]
Gepoolte Population												
24 Wochen	122	50,16 (20,031)	103	16,06 (20,279)	-33,46 (2,114)	117	50,29 (20,580)	94	30,79 (26,307)	-18,78 (2,236)	-14,68 [-20,081; -9,272] < 0,0001	-0,71 [-0,968; -0,447]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zeigt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studienteilen einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-32). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-15 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Schluckbeschwerden sowie der Schmerzen beim Schlucken von Nahrung, erhoben mittels DSQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des DSQ im Dupilumab-Arm ab.

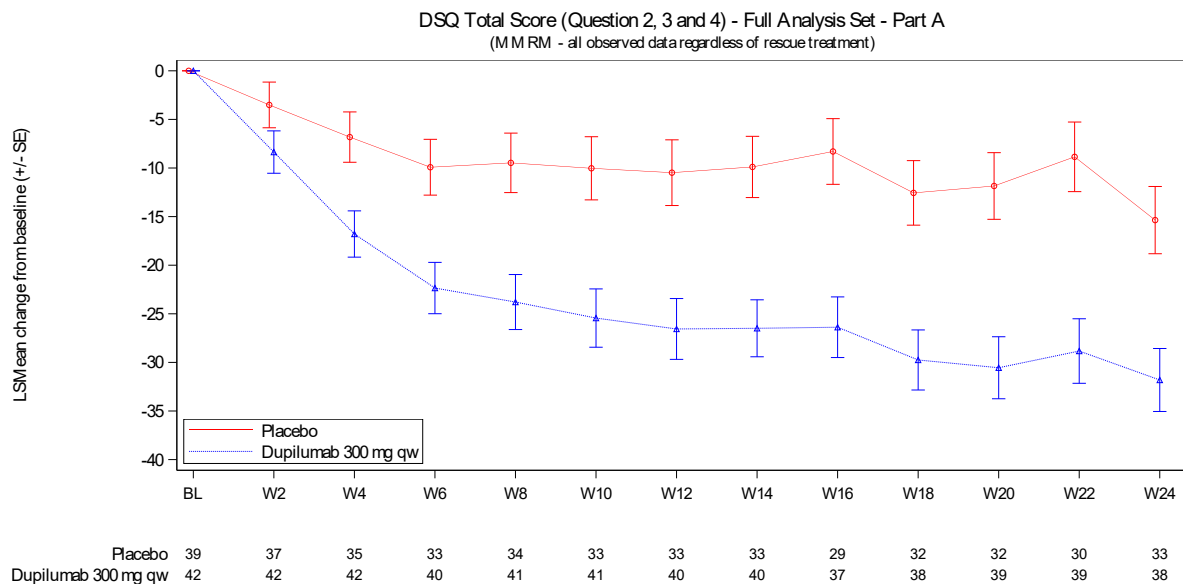


Abbildung 4-13: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

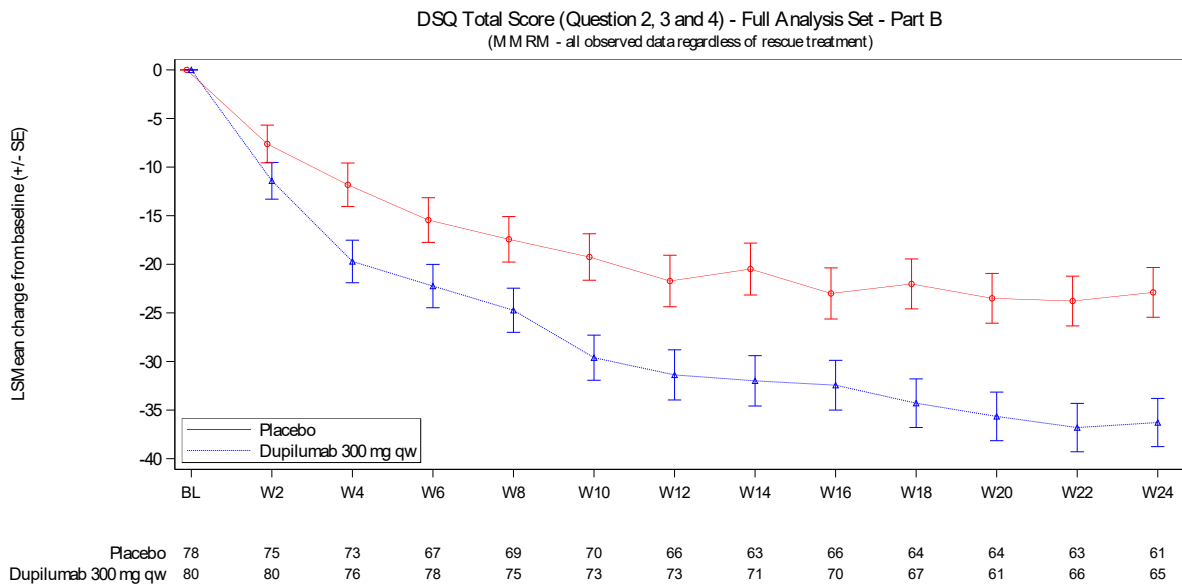


Abbildung 4-14: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

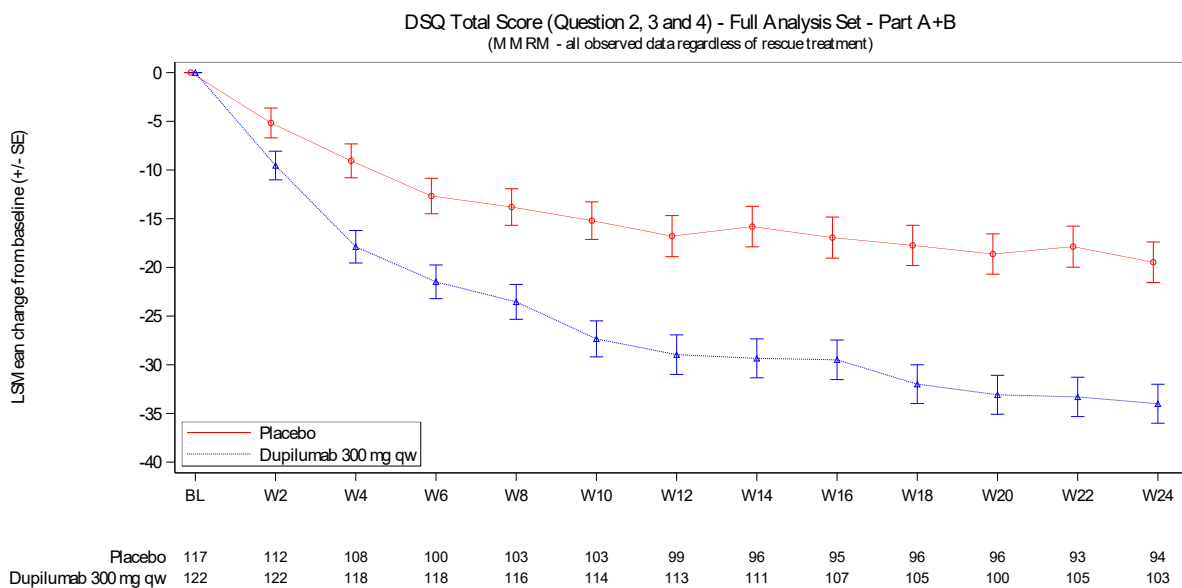


Abbildung 4-15: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

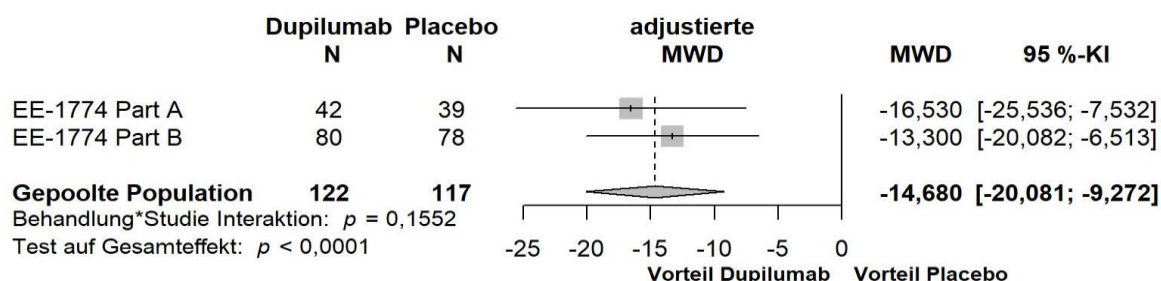


Abbildung 4-16: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

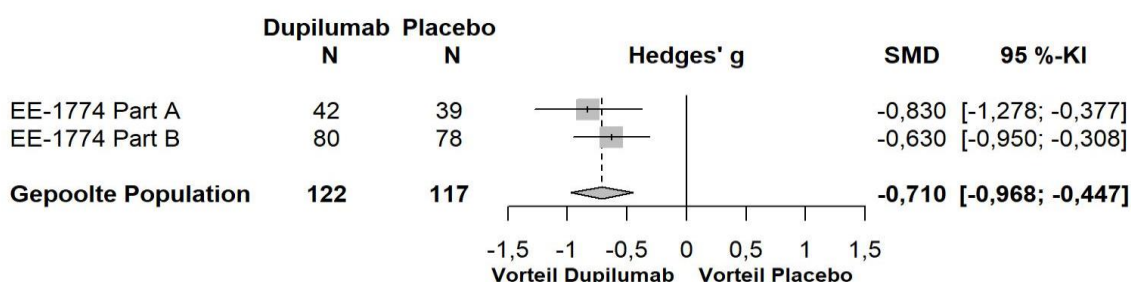


Abbildung 4-17: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.3.5 Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	42	11,69 (9,497)	38	2,36 (4,110)	-10,09 (1,099)	39	13,33 (10,333)	33	8,66 (10,827)	-4,67 (1,162)	-5,42 [-8,316; -2,534] 0,0002	-0,84 [-1,288; -0,393]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	80	15,07 (10,535)	65	4,30 (7,584)	-10,82 (0,949)	78	15,11 (11,197)	61	7,98 (9,491)	-7,21 (0,980)	-3,62 [-6,055; -1,182] 0,0036	-0,47 [-0,794; -0,155]
Gepoolte Population												
24 Wochen	122	13,91 (10,277)	103	3,60 (6,504)	-10,30 (0,739)	117	14,52 (10,905)	94	8,16 (9,817)	-5,99 (0,783)	-4,31 [-6,200; -2,413] < 0,0001	-0,59 [-0,854; -0,332]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels multipler Imputation (MI) ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung der Frage 4 des DSQ (Schmerz) ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studienteilen einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-33). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in Studienteil A und in der gepoolten Population um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] ausschließt.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-20 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Schmerzen beim Schlucken von Nahrung erhoben mittels DSQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des DSQ im Dupilumab-Arm ab.

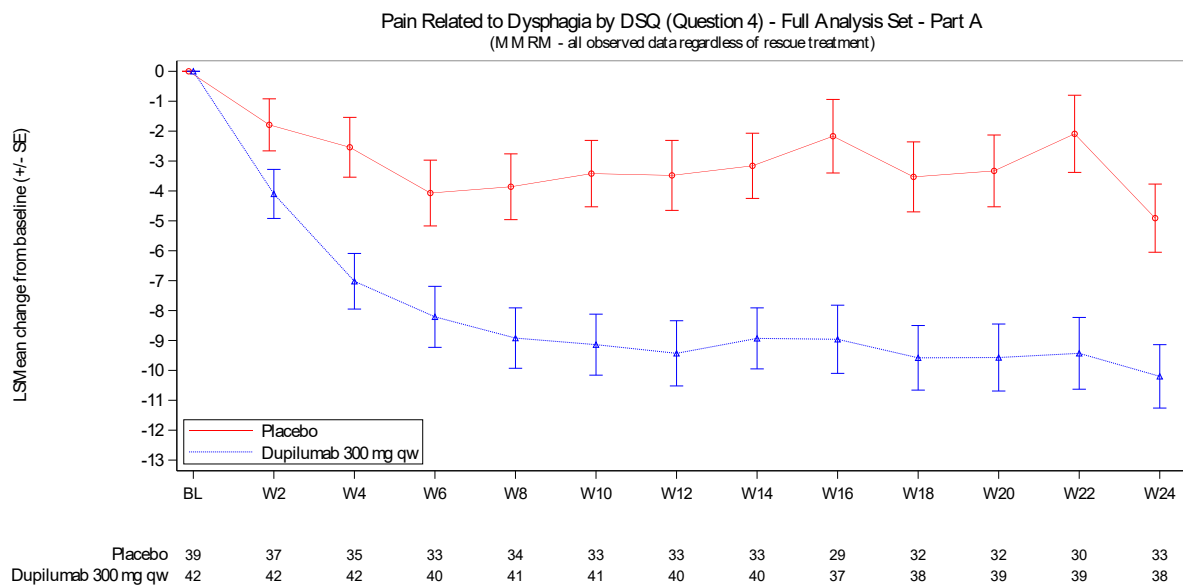


Abbildung 4-18: Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

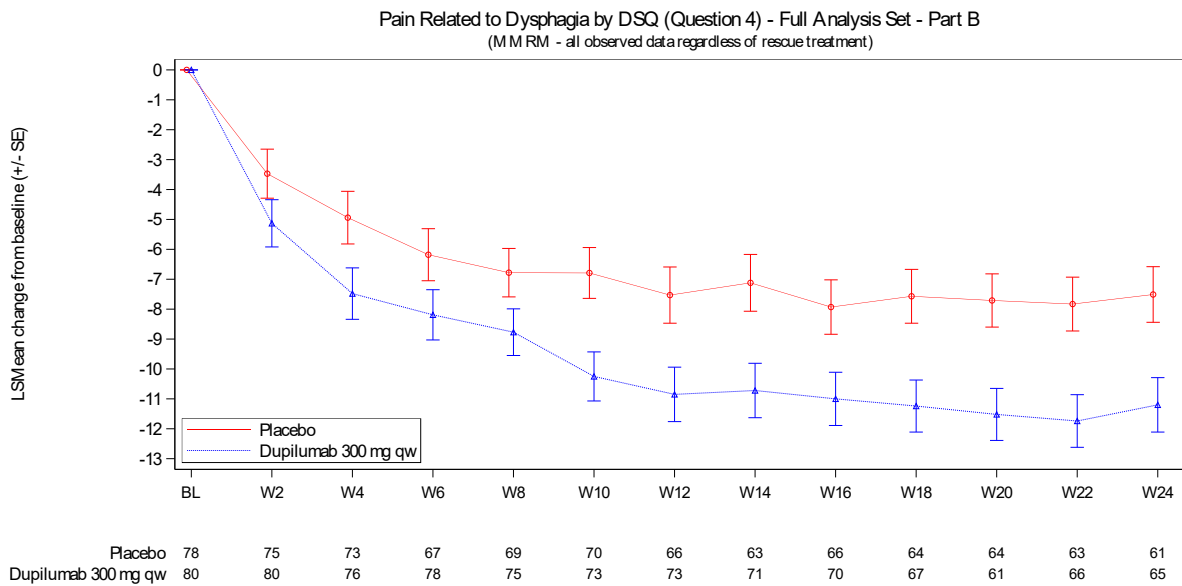


Abbildung 4-19: Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

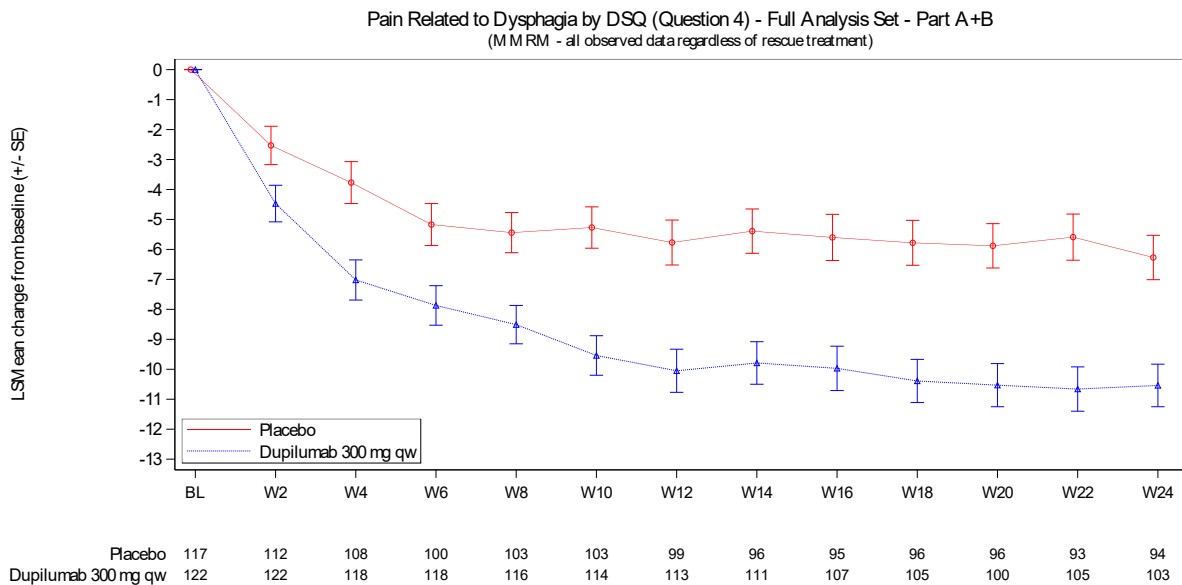


Abbildung 4-20: Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

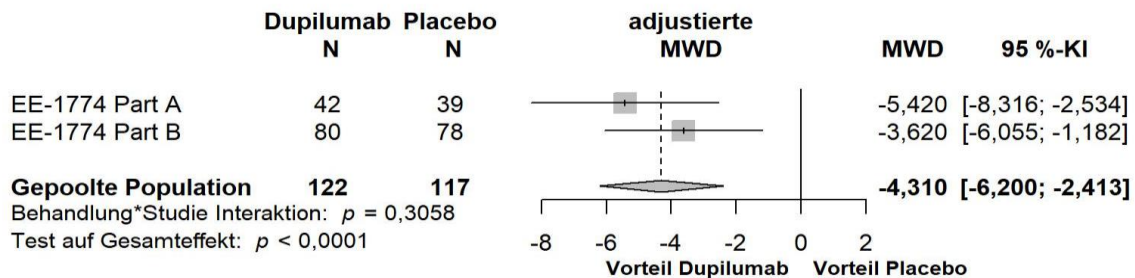


Abbildung 4-21: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

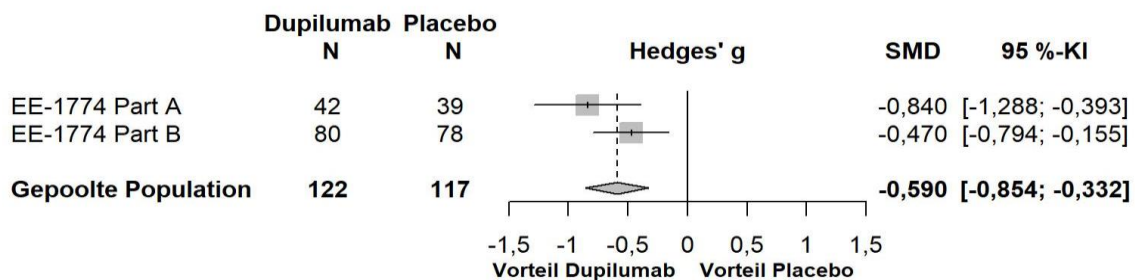


Abbildung 4-22: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Studienteilen A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g der IPD-Meta-Analyse zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: *EoE-Symptom Questionnaire (EoE-SQ)*

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des EoE-SQ

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	<p>Typische Symptome der EoE (außer Dysphagie und Schmerz beim Schlucken) wurden mithilfe des EoE-SQ erfasst. Der EoE-SQ misst dabei die Häufigkeit und die Schwere folgender krankheitsspezifischer Symptome:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Brustschmerzen (2) Bauchschmerzen (3) Brennendes Gefühl in der Brust (4) Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt (5) Erbrechen. <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst in elektronischer Form zu Baseline, zu Woche 12, Woche 24 bzw. dem Ende der Behandlung oder vor Beginn einer Notfalltherapie beantwortet. Die Einteilung zur Häufigkeit der Symptome basiert auf den zurückliegenden 7 Tagen und wird anhand einer 5-Punkte-Skala angegeben (1 = „nie“, 2 = „einmalig“, 3 = „an 2–6 Tagen“, 4 = „einmal am Tag“, 5 = „mehr als einmal am Tag“). Anhand der Summe aller Items wird der EoE-SQ-Häufigkeits-Score berechnet. Dieser kann Punktwerte von 5–25 annehmen, wobei ein höherer Wert häufigeren Symptomen entspricht. Im Dossier wird eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 3,2 Punkten (entsprechend der 15 % Skalenspannweite) dargestellt. Zusätzlich wird die absolute Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert sowie die Veränderung der Häufigkeit der einzelnen Symptome von Baseline zu Woche 24 dargestellt.</p> <p>Der EoE-SQ erfasst außerdem den Schweregrad der oben genannten EoE-Symptome. Der Schweregrad wird dabei von den Patienten in Bezug auf die schlechteste Erfahrung während der letzten 7 Tage anhand einer Skala von 0–10 bewertet (0 = „keine Symptome“ bis 10 = „schlimmstmögliche Symptome“). Der Schweregrad-Score berechnet sich aus der Summe der Symptome 1–3 und kann dabei Werte von 0–30 annehmen, wobei ein höherer Wert auf schwerere Symptome hindeutet. Für den Schweregrad-Score wird ebenfalls eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 4,7 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) durchgeführt. Analog zum Häufigkeits-Score wird die absolute Veränderung des Schweregrads von Baseline sowie die Veränderung des Schweregrads der einzelnen Symptome von Baseline zu Woche 24 im Dossier dargestellt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score <p><u>Nebenanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert • Veränderung der einzelnen Symptome des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert • Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der einzelnen Symptome des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
EE-1774 Teil B	Die Operationalisierung des EoE-SQ erfolgte analog zum Studienteil A der Studie EE-1774.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EoE-SQ 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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen EE-1774 A und B handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert.

Die Rücklaufquoten für den EoE-SQ lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4G aufgeführt. Für die Responderanalysen und die Analysen zur Veränderung des Schweregrads und der Häufigkeit der einzelnen Symptome bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass diese Analysen nicht a priori im Studienprotokoll geplant waren. Die post hoc Auswertung soll eine quantitative Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten ermöglichen. Für die Auswertung wurden objektive Kriterien herangezogen: So lehnt die Analyse an die präspezifizierte Untersuchung zur Veränderung des EoE-Häufigkeits-Scores und EoE-Schweregrad-Scores an. Daher kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den EoE-SQ wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.4.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score

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 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	16 (38,1) / 2 (4,8)	39	13 (33,3) / 1 (2,6)	1,23 [0,48; 3,16] 0,6708 1,10 [0,60; 2,03] 0,7642 5,06 [-15,87; 25,99] 0,6638
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	34 (42,5) / 2 (2,5)	79	26 (32,9) / 2 (2,5)	1,49 [0,76; 2,91] 0,2450 1,30 [0,85; 1,99] 0,2266 9,16 [-6,37; 24,69] 0,2464
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	50 (41,0) / 4 (3,3)	118	39 (33,1) / 3 (2,5)	1,39 [0,81; 2,38] 0,2304 1,24 [0,88; 1,76] 0,2151 7,65 [-4,75; 20,05] 0,2258
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 41,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score im Vergleich zu 33,1 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-36). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die Studienteile A und B ein numerischer Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo.

Es besteht jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

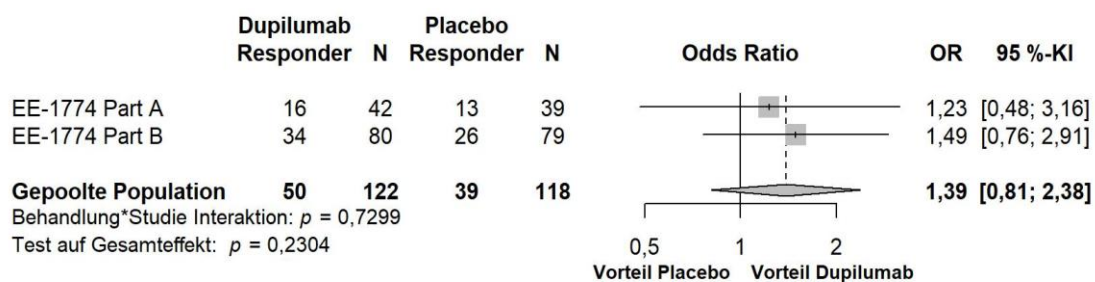


Abbildung 4-23: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

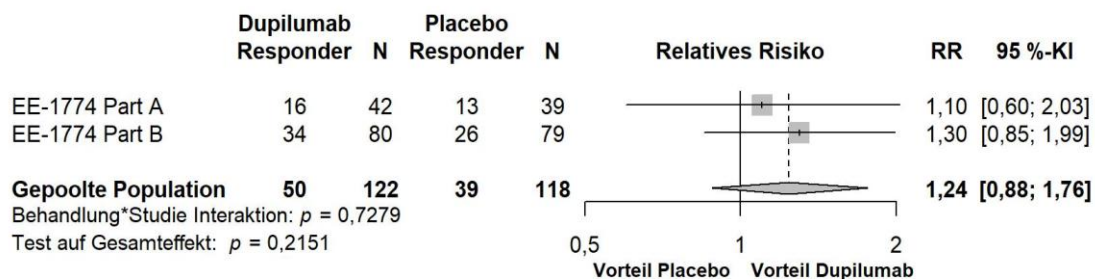


Abbildung 4-24: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24). Analog zu den

Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	15 (35,7) / 1 (2,4)	39	8 (20,5) / 0 (0,0)	2,07 [0,75; 5,73] 0,1602 1,70 [0,81; 3,56] 0,1622 15,35 [-4,36; 35,07] 0,1616
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	32 (40,0) / 2 (2,5)	79	20 (25,3) / 0 (0,0)	1,78 [0,89; 3,55] 0,1016 1,49 [0,93; 2,38] 0,0963 12,67 [-2,16; 27,51] 0,0954
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	47 (38,5) / 3 (2,5)	118	28 (23,7) / 0 (0,0)	1,87 [1,05; 3,30] 0,0325 1,54 [1,04; 2,29] 0,0315 13,34 [1,33; 25,35] 0,0304
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 38,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score im Vergleich zu 23,7 % der

Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-37). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Für die Studienteile A und B zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung 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.

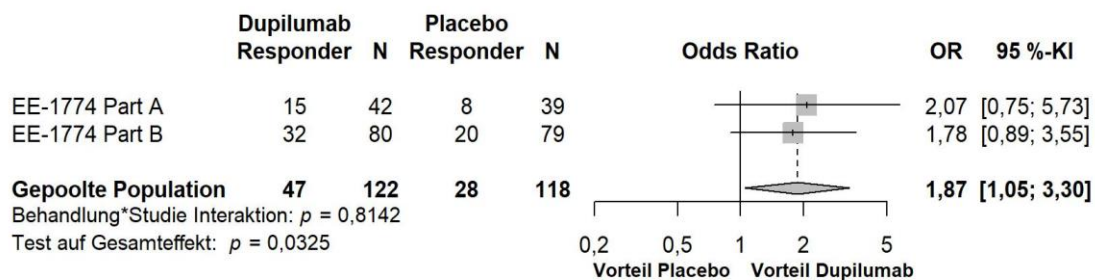


Abbildung 4-25: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

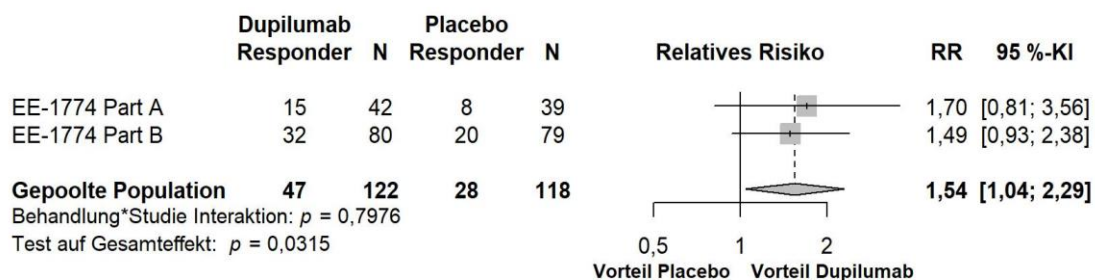


Abbildung 4-26: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-25 und Abbildung 4-26). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.3 Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	9,30 (6,446)	35	4,08 (4,455)	-5,49 (0,777)	36	11,00 (7,608)	29	7,39 (6,683)	-3,18 (0,881)	-2,32 [-4,371; -0,266] 0,0269	-0,56 [-1,063; -0,065]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	10,77 (6,682)	65	4,92 (5,704)	-5,69 (0,662)	76	9,75 (7,351)	67	6,19 (5,853)	-3,93 (0,645)	-1,76 [-3,399; -0,123] 0,0351	-0,36 [-0,694; -0,025]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	10,27 (6,611)	100	4,63 (5,304)	-5,58 (0,509)	112	10,15 (7,423)	96	6,53 (6,141)	-3,62 (0,533)	-1,97 [-3,251; -0,679] 0,0027	-0,43 [-0,705; -0,147]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studienteilen einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-38). 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] jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-29 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrades der EoE-Symptome erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores im Dupilumab-Arm ab.

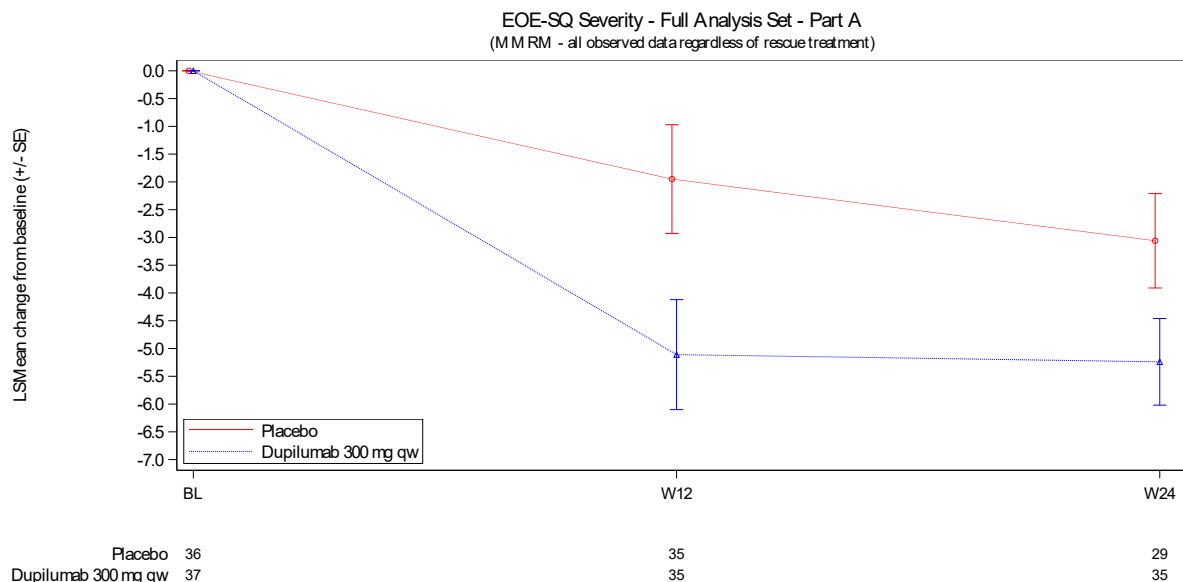


Abbildung 4-27: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

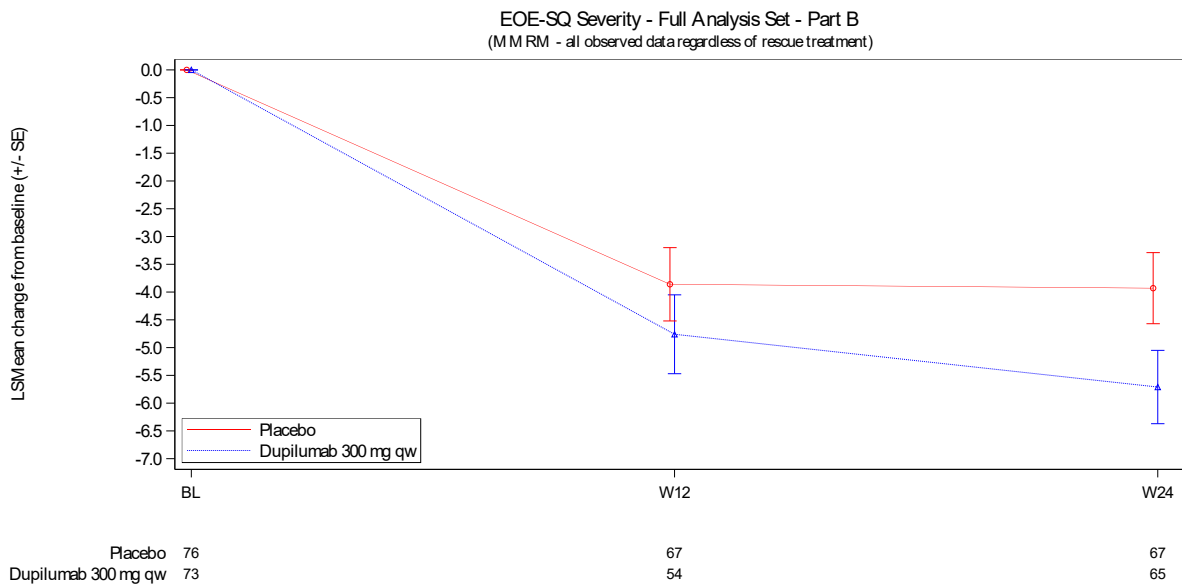


Abbildung 4-28: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

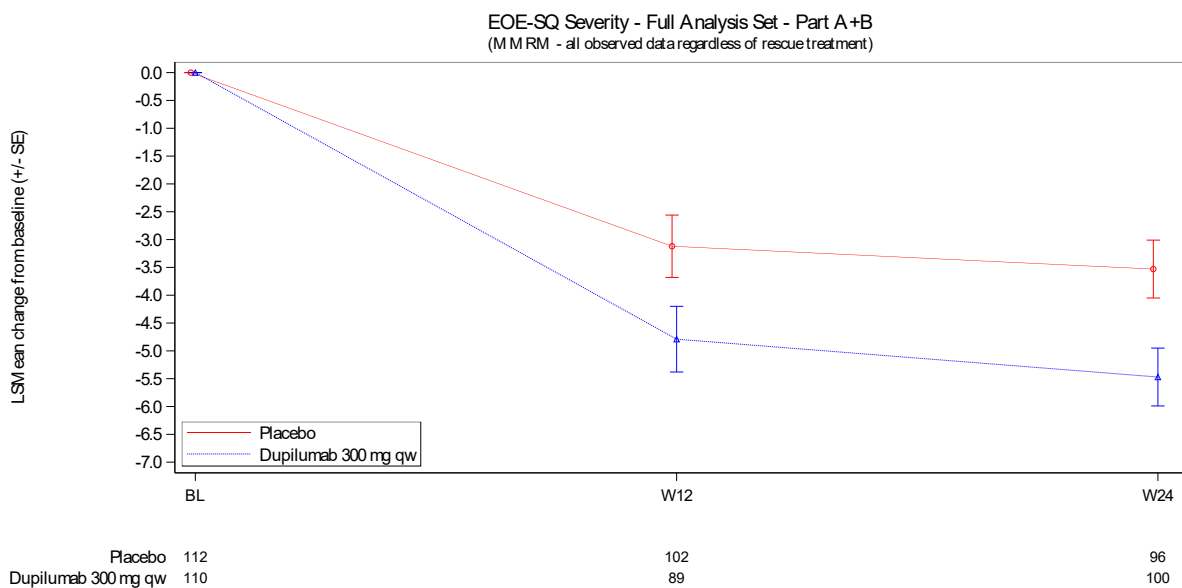


Abbildung 4-29: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

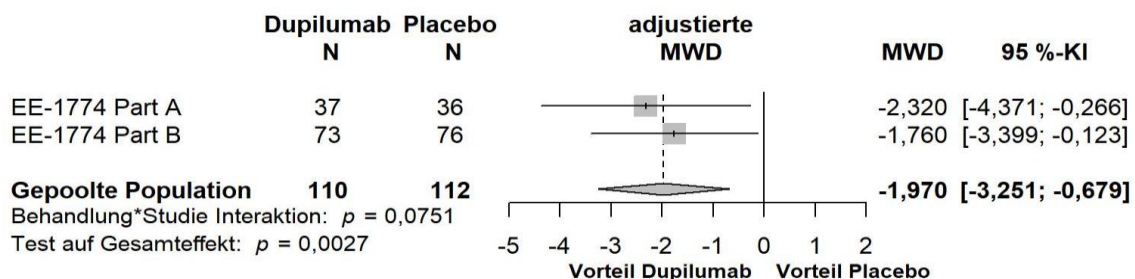


Abbildung 4-30: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

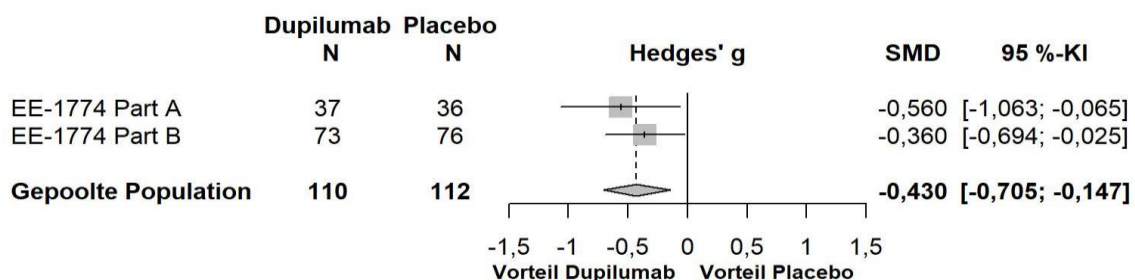


Abbildung 4-31: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall $[-0,2; 0,2]$ jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.4 Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	3,46 (2,445)	35	1,09 (1,671)	-2,34 (0,398)	36	3,78 (2,819)	29	2,42 (2,635)	-1,11 (0,448)	-1,23 [-2,274; -0,181] 0,0215	-0,58 [-1,069; -0,085]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	3,95 (2,543)	65	1,59 (2,275)	-2,33 (0,296)	76	3,55 (2,835)	67	2,02 (2,407)	-1,75 (0,289)	-0,59 [-1,322; 0,150] 0,1188	-0,27 [-0,601; 0,068]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	3,78 (2,510)	100	1,41 (2,089)	-2,34 (0,237)	112	3,63 (2,819)	96	2,12 (2,477)	-1,58 (0,245)	-0,77 [-1,358; -0,172] 0,0115	-0,36 [-0,632; -0,080]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung des Schweregrads der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-39). Zu diesem Zeitpunkt besteht in Studienteil A und in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall $[-0,2; 0,2]$ jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für Studienteil B ergibt sich hingegen ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-32 bis Abbildung 4-34 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrads der Brustschmerzen, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des Schweregrads der Brustschmerzen im Dupilumab-Arm ab.

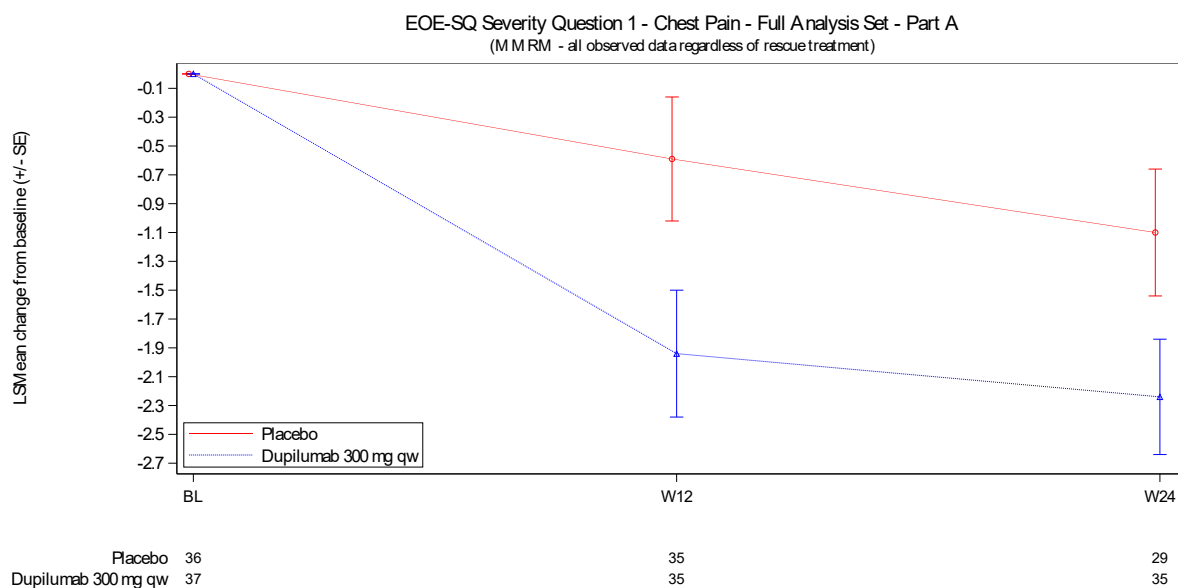


Abbildung 4-32: Veränderung des Schweregrads der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

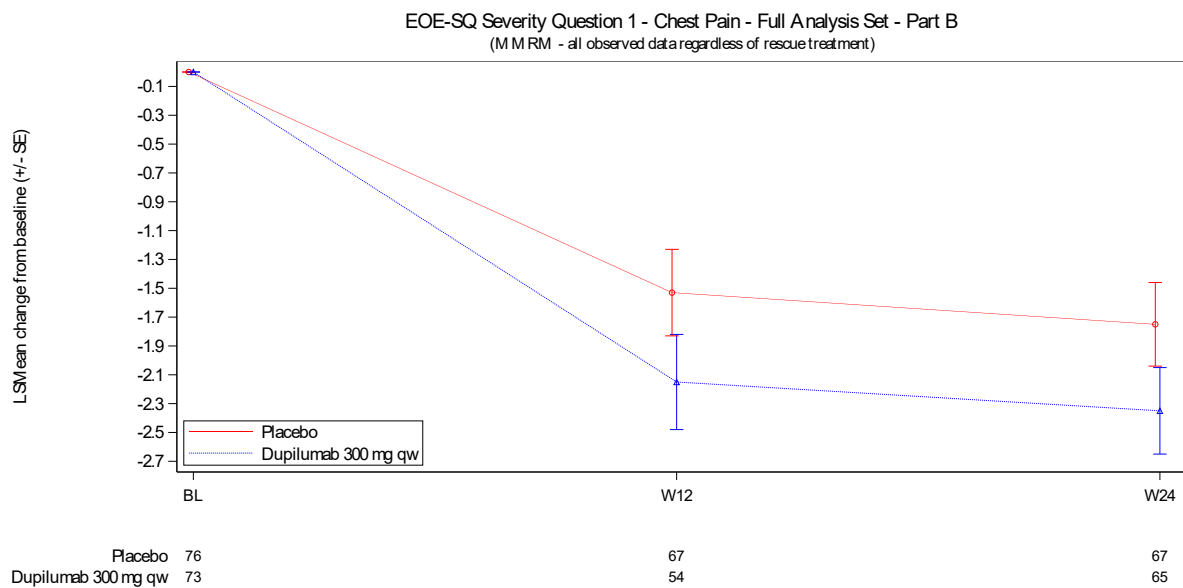


Abbildung 4-33: Veränderung des Schweregrads der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

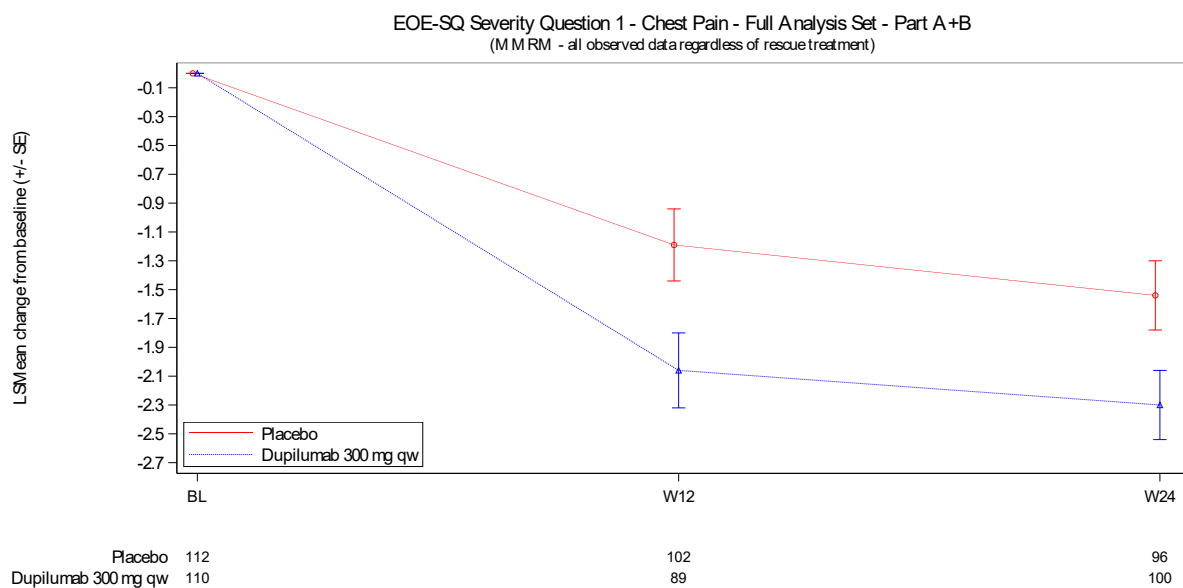


Abbildung 4-34: Veränderung des Schweregrads der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

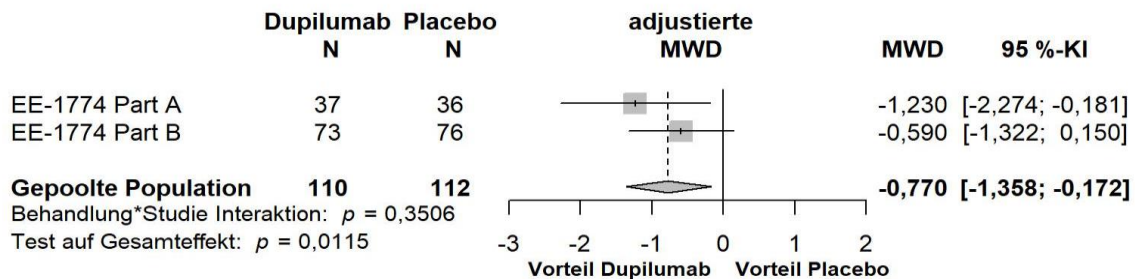


Abbildung 4-35: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

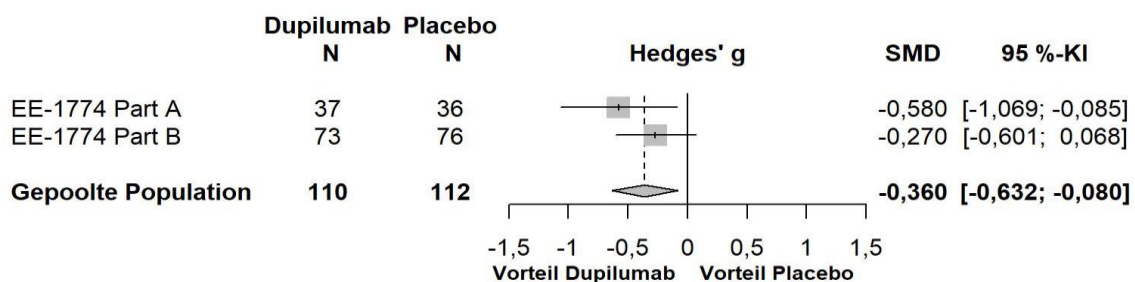


Abbildung 4-36: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-35 und Abbildung 4-36). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu Studienteil A ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall $[-0,2; 0,2]$ jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.5 Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	2,27 (2,785)	35	1,34 (2,147)	-0,97 (0,302)	36	3,08 (3,129)	29	2,20 (2,545)	-0,59 (0,349)	-0,38 [-1,182; 0,420] 0,3514	-0,24 [-0,734; 0,261]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	2,70 (2,772)	65	1,55 (2,279)	-1,03 (0,248)	76	2,54 (2,831)	67	1,71 (2,235)	-0,82 (0,240)	-0,21 [-0,826; 0,398] 0,4940	-0,12 [-0,455; 0,220]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	2,55 (2,771)	100	1,48 (2,224)	-0,98 (0,193)	112	2,71 (2,927)	96	1,85 (2,347)	-0,71 (0,202)	-0,27 [-0,758; 0,218] 0,2787	-0,15 [-0,435; 0,125]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung des Schweregrads der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population der beiden Studienteile einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-40). Zu diesem Zeitpunkt besteht jedoch kein 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 4-37 bis Abbildung 4-39 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrads der Bauchschmerzen, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des Schweregrads der Bauchschmerzen im Dupilumab-Arm ab.

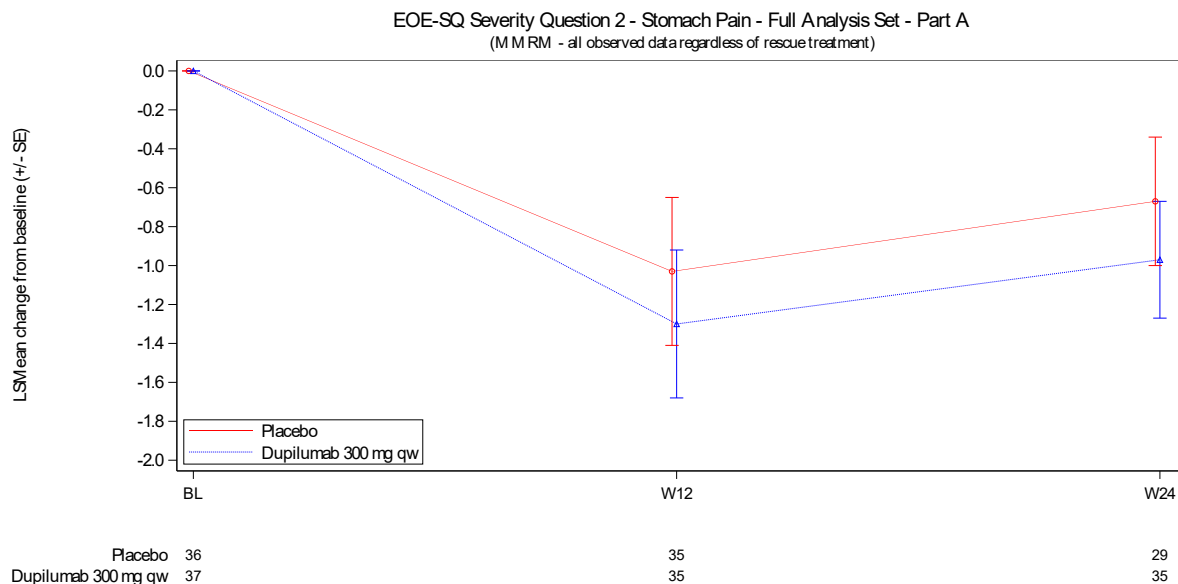


Abbildung 4-37: Veränderung des Schweregrads der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

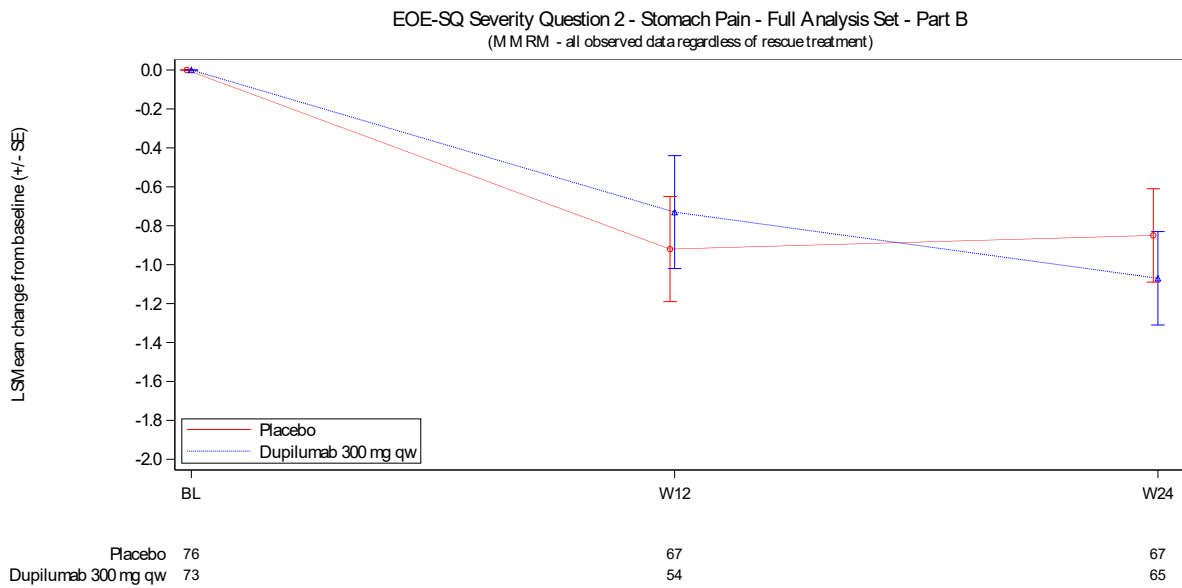


Abbildung 4-38: Veränderung des Schweregrads der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

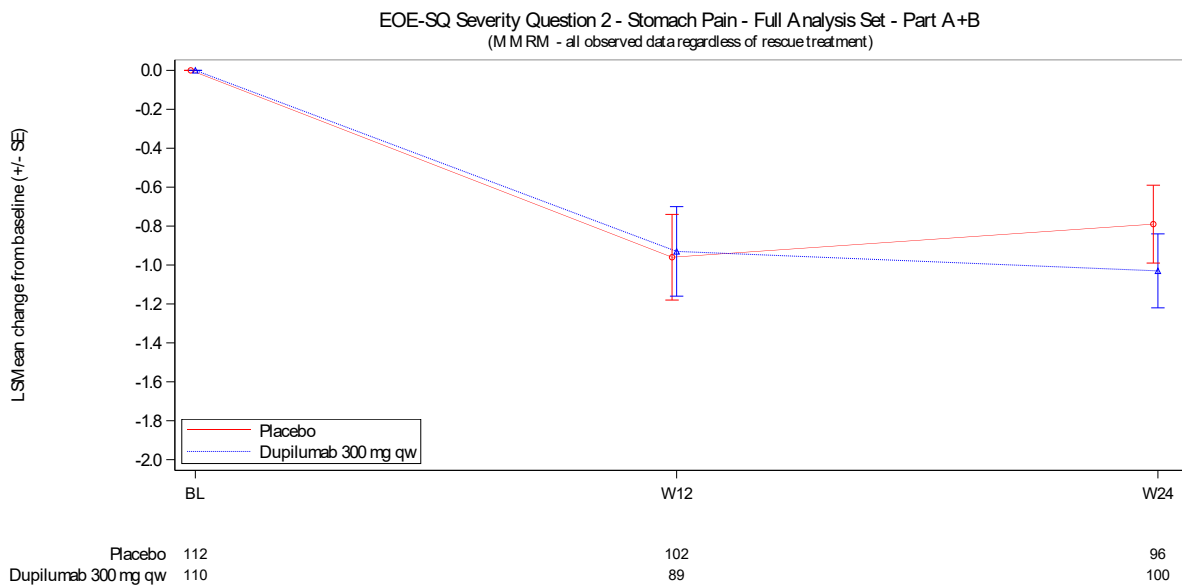


Abbildung 4-39: Veränderung des Schweregrads der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

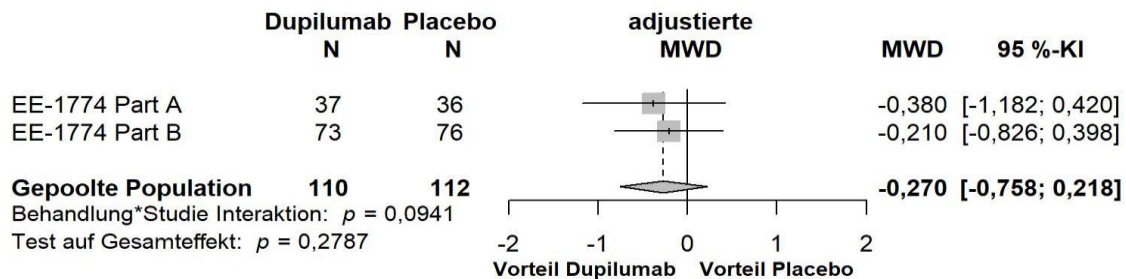


Abbildung 4-40: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

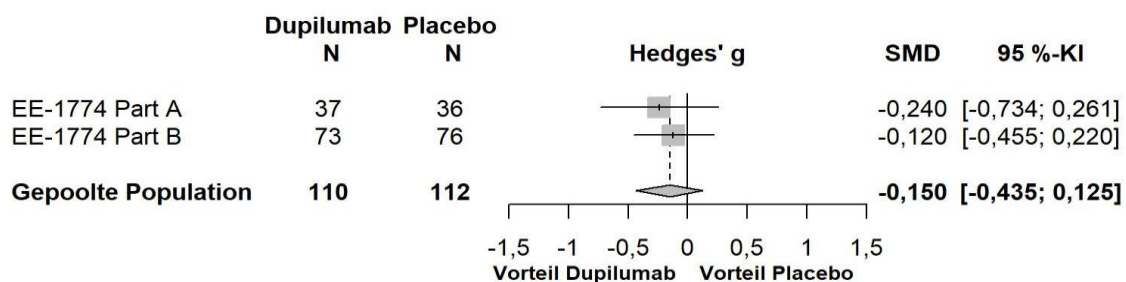


Abbildung 4-41: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41). Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen numerischen Vorteil zugunsten von Dupilumab, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.6 Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	3,57 (2,693)	35	1,66 (2,069)	-2,20 (0,357)	36	4,14 (3,091)	29	2,93 (2,605)	-1,23 (0,405)	-0,97 [-1,912; -0,020] 0,0453	-0,51 [-1,009; -0,011]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	4,12 (2,877)	65	1,79 (2,120)	-2,33 (0,282)	76	3,66 (2,826)	67	2,52 (2,350)	-1,40 (0,277)	-0,93 [-1,628; -0,225] 0,0096	-0,45 [-0,785; -0,109]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	3,94 (2,816)	100	1,74 (2,092)	-2,29 (0,222)	112	3,81 (2,909)	96	2,64 (2,428)	-1,32 (0,235)	-0,98 [-1,539; -0,412] 0,0007	-0,49 [-0,770; -0,206]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels multipler Imputation (MI) ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.</p> <p>EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-41). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g der gepoolten Population zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-42 bis Abbildung 4-44 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrades des brennenden Gefühls in der Brust, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust im Dupilumab-Arm ab.

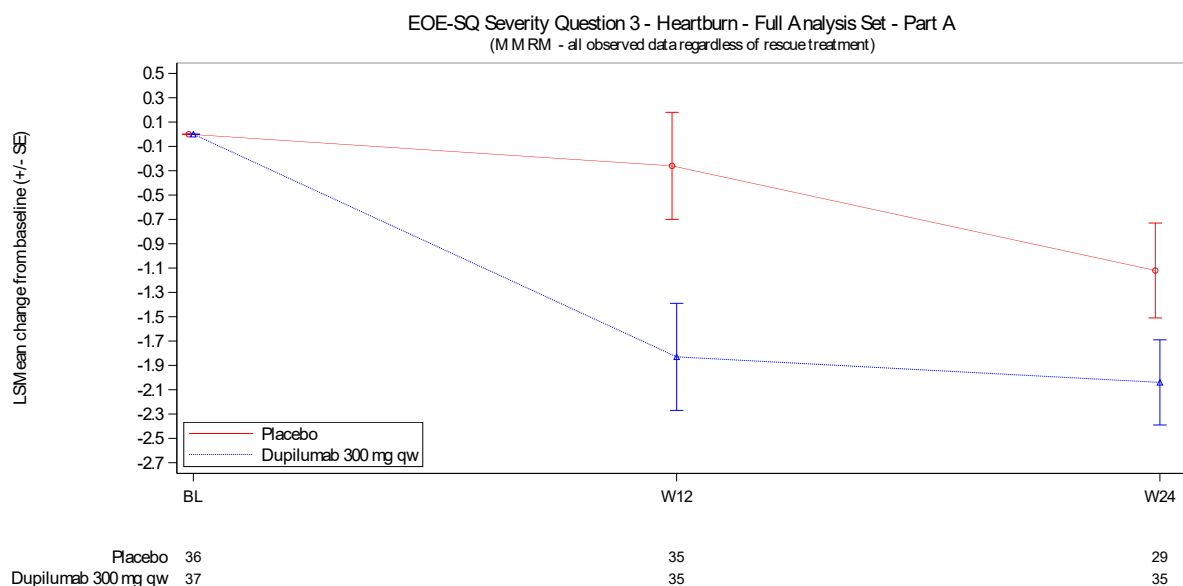


Abbildung 4-42: Veränderung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

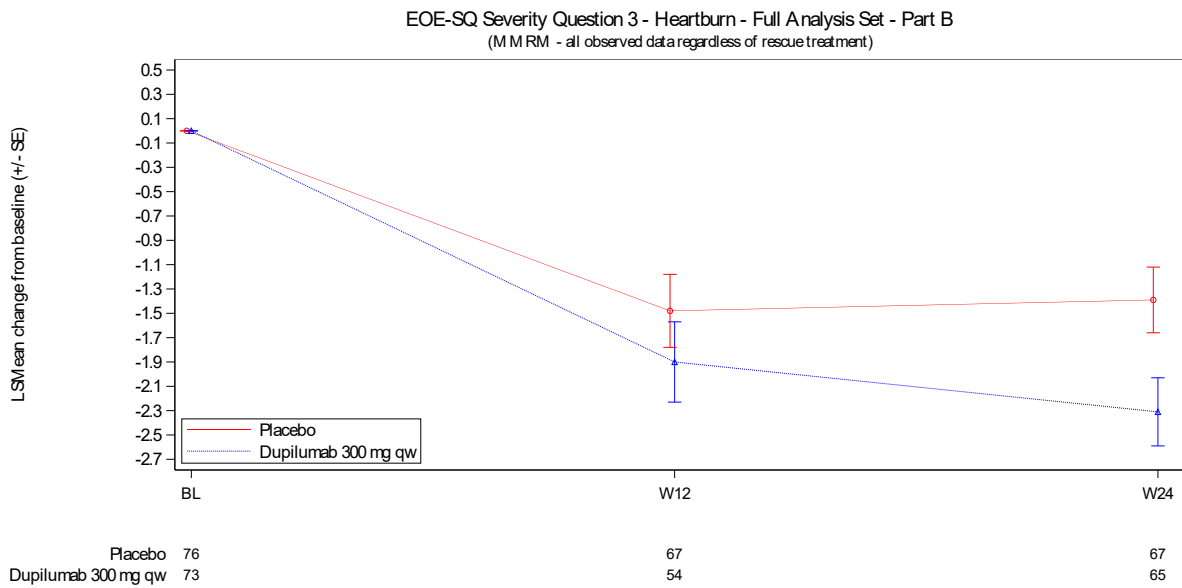


Abbildung 4-43: Veränderung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

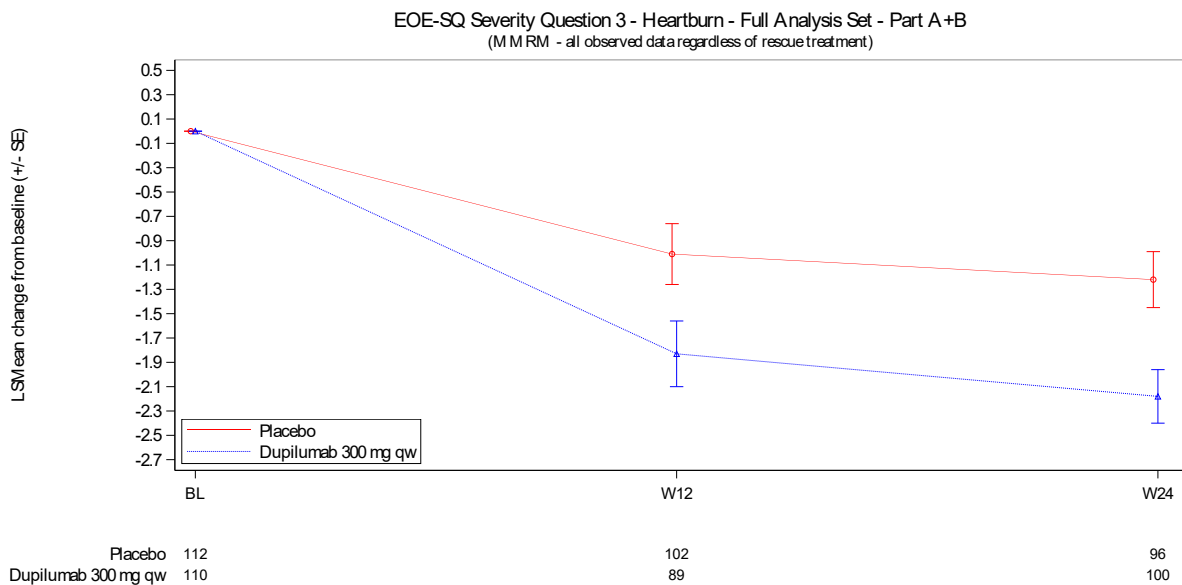


Abbildung 4-44: Veränderung des Schweregrads des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

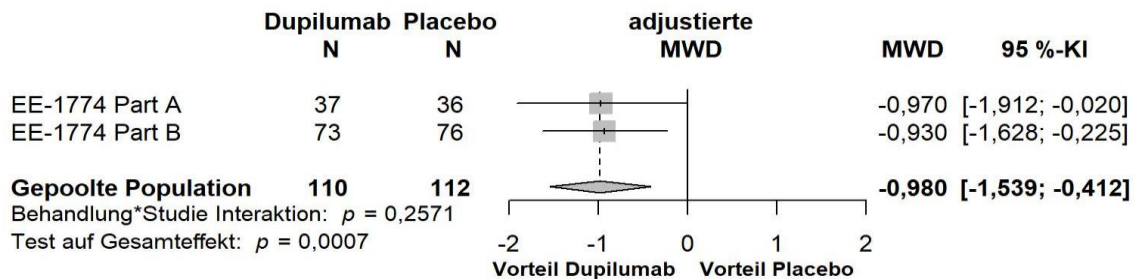


Abbildung 4-45: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

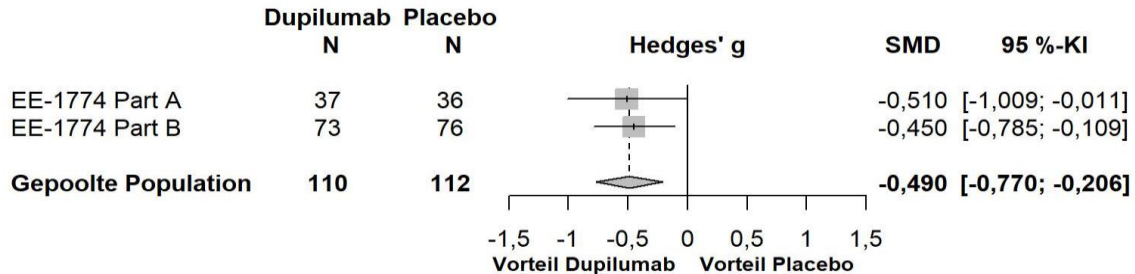


Abbildung 4-46: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung des brennenden Gefühls in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in der gepoolten

Population um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.7 Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	10,08 (3,295)	35	7,02 (2,269)	-3,27 (0,453)	36	11,50 (4,046)	29	9,63 (3,896)	-1,54 (0,493)	-1,74 [-2,925; -0,549] 0,0042	-0,73 [-1,226; -0,230]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	12,07 (4,138)	65	7,92 (3,041)	-4,05 (0,384)	76	11,39 (4,388)	67	9,12 (3,768)	-2,52 (0,374)	-1,53 [-2,484; -0,585] 0,0015	-0,54 [-0,877; -0,206]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	11,40 (3,973)	100	7,62 (2,834)	-3,76 (0,296)	112	11,43 (4,263)	96	9,27 (3,801)	-2,13 (0,310)	-1,64 [-2,384; -0,890] < 0,0001	-0,61 [-0,891; -0,332]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studienteilen einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-42). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-47 bis Abbildung 4-49 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Häufigkeit der EoE-Symptome erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores im Dupilumab-Arm ab.

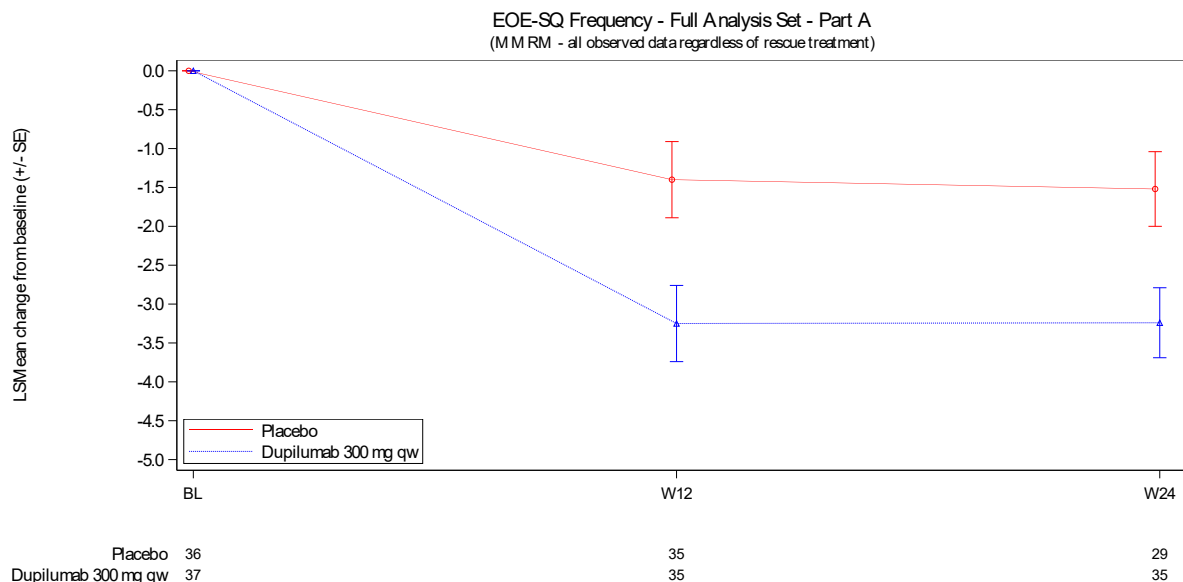


Abbildung 4-47: Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

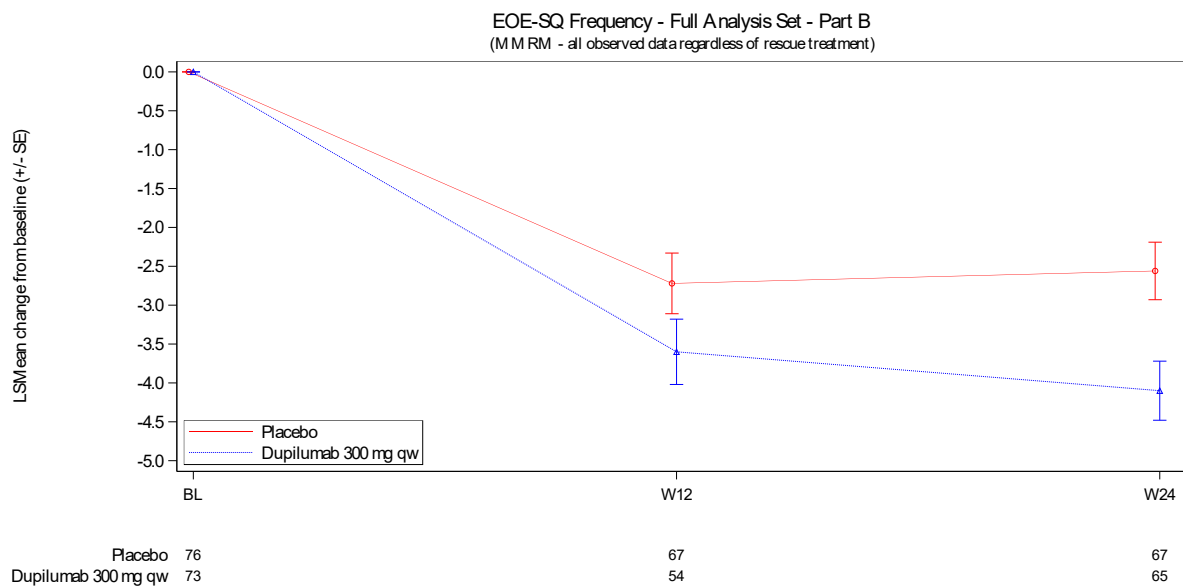


Abbildung 4-48: Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

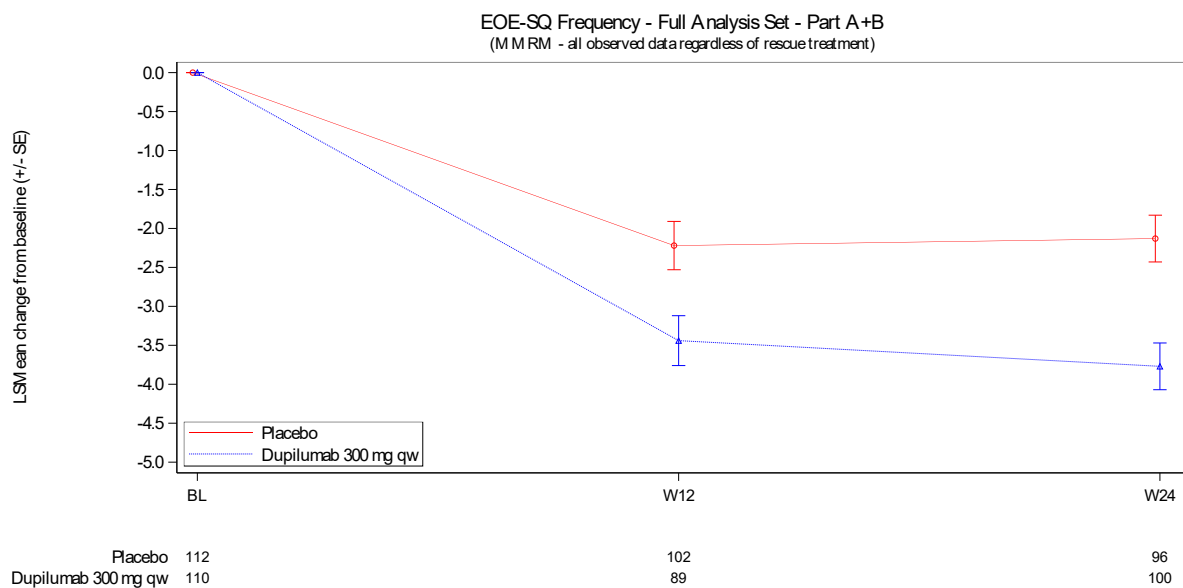


Abbildung 4-49: Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

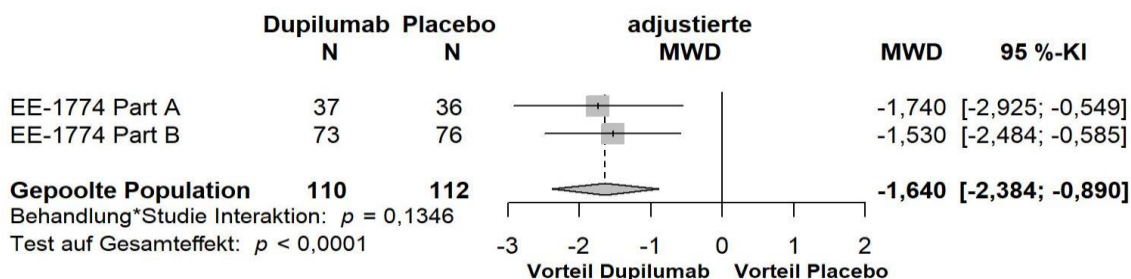


Abbildung 4-50: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

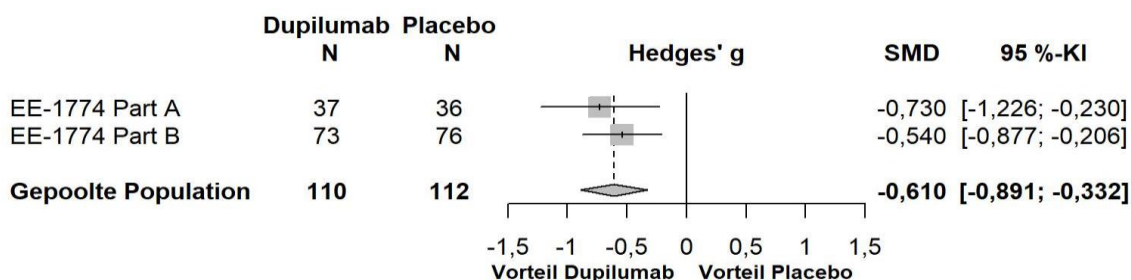


Abbildung 4-51: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-50 und Abbildung 4-51). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.8 Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	2,30 (0,939)	35	1,44 (0,663)	-0,96 (0,158)	36	2,58 (1,204)	29	1,84 (0,969)	-0,62 (0,177)	-0,34 [-0,754; 0,081] 0,1143	-0,40 [-0,897; 0,097]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	2,75 (1,188)	65	1,55 (0,809)	-1,17 (0,117)	76	2,55 (1,259)	67	1,81 (1,006)	-0,85 (0,114)	-0,32 [-0,610; -0,030] 0,0305	-0,37 [-0,704; -0,035]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	2,60 (1,127)	100	1,51 (0,760)	-1,10 (0,093)	112	2,56 (1,236)	96	1,81 (0,992)	-0,79 (0,096)	-0,31 [-0,543; -0,077] 0,0092	-0,37 [-0,642; -0,091]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht für Studienteil B und die gepoolte Population ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall $[-0,2; 0,2]$ jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für Studienteil A ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-52 bis Abbildung 4-54 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Häufigkeit der Brustschmerzen, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit der Brustschmerzen im Dupilumab-Arm ab.

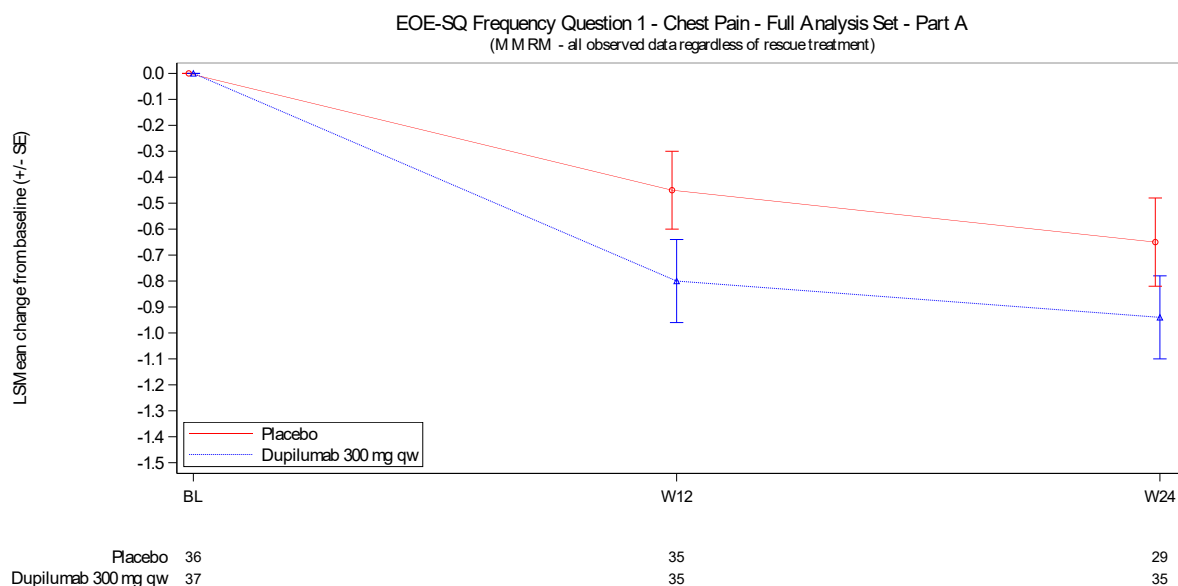


Abbildung 4-52: Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

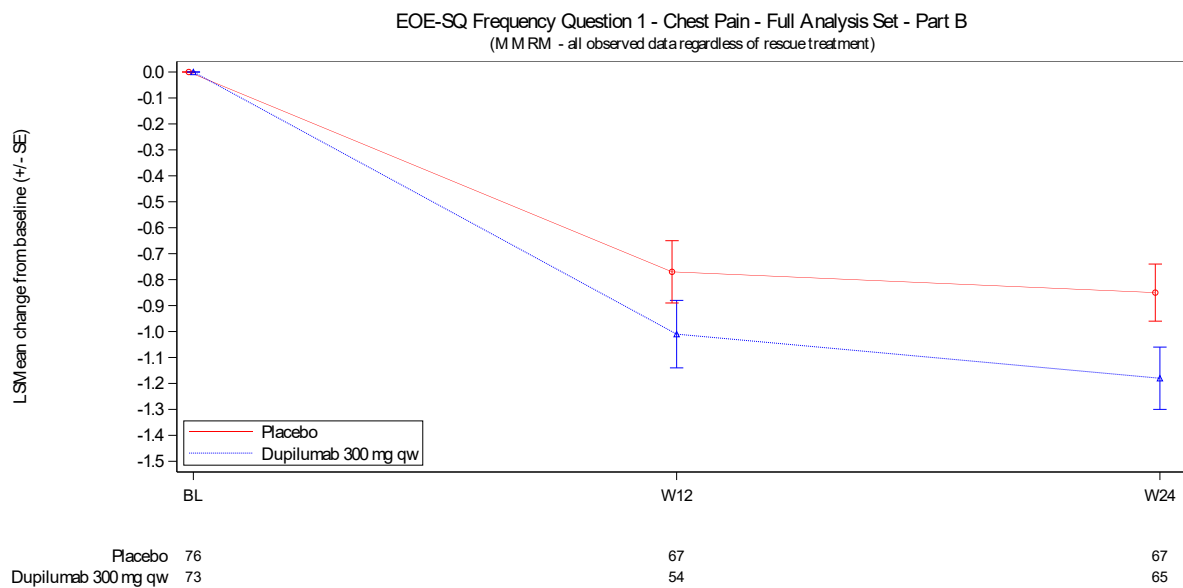


Abbildung 4-53: Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

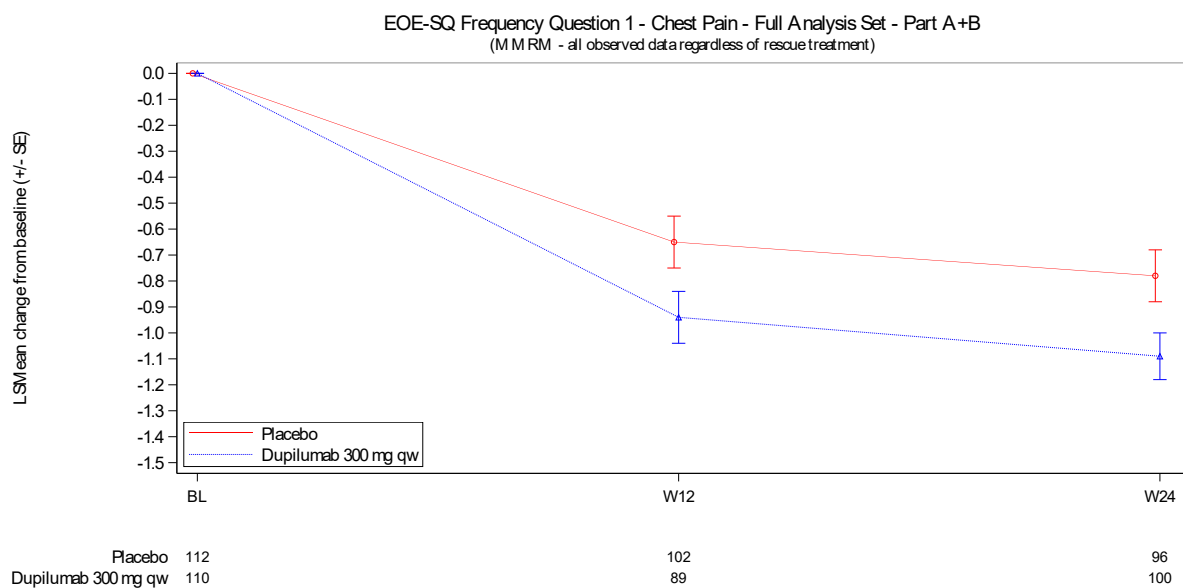


Abbildung 4-54: Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

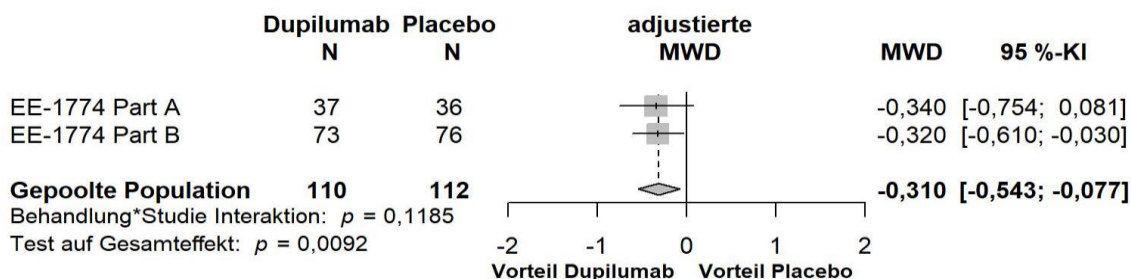


Abbildung 4-55: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

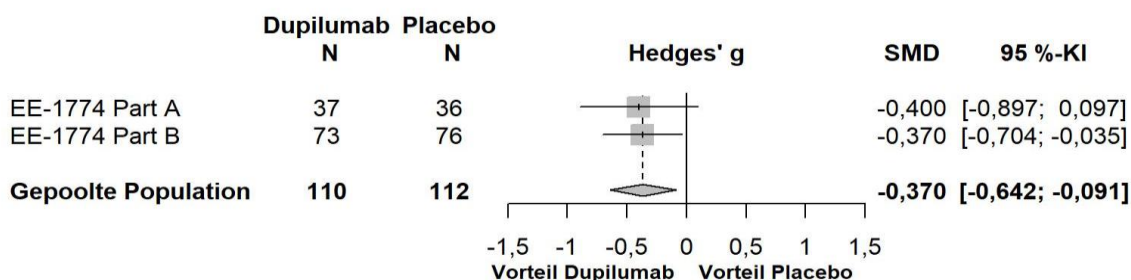


Abbildung 4-56: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Häufigkeit der Brustschmerzen gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-55 und Abbildung 4-56). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen in Studienteil B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall $[-0,2; 0,2]$ jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.9 Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	1,86 (1,110)	35	1,53 (0,804)	-0,35 (0,131)	36	2,25 (1,296)	29	1,94 (1,094)	-0,16 (0,146)	-0,19 [-0,536; 0,151] 0,2728	-0,28 [-0,772; 0,218]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	2,23 (1,264)	65	1,65 (1,002)	-0,54 (0,112)	76	2,03 (1,154)	67	1,75 (0,920)	-0,35 (0,109)	-0,19 [-0,471; 0,086] 0,1749	-0,23 [-0,570; 0,104]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	2,11 (1,222)	100	1,60 (0,935)	-0,47 (0,086)	112	2,10 (1,200)	96	1,80 (0,978)	-0,27 (0,090)	-0,20 [-0,417; 0,018] 0,0721	-0,26 [-0,534; 0,023]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population der beiden Studienteile einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-44). Zu diesem Zeitpunkt besteht jedoch kein 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 4-57 bis Abbildung 4-59 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Häufigkeit der Bauchschmerzen, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit der Bauchschmerzen im Dupilumab-Arm ab.

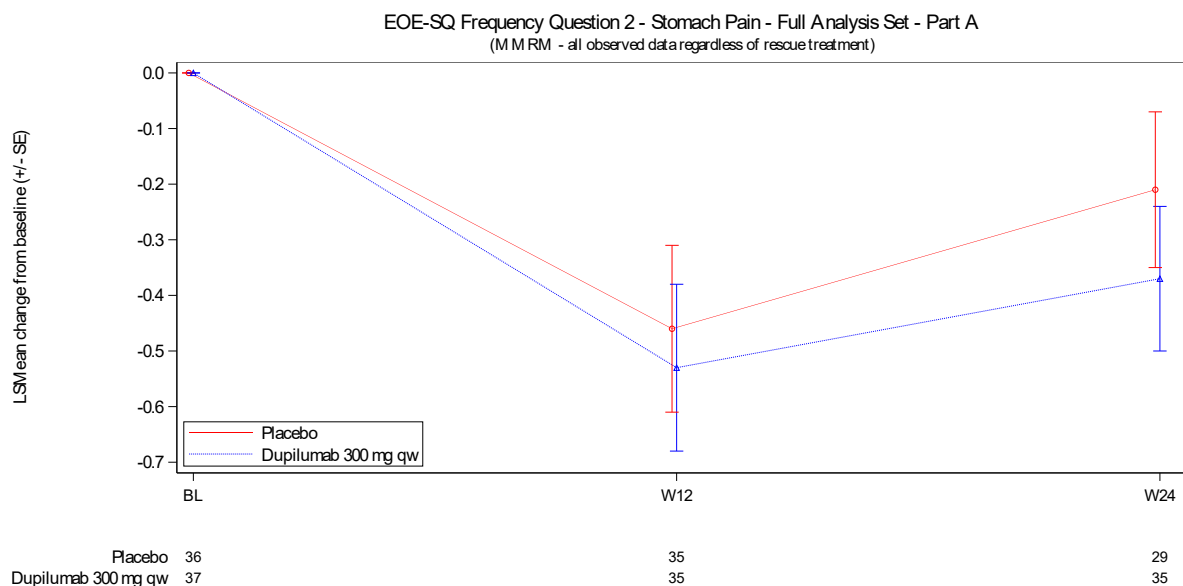


Abbildung 4-57: Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

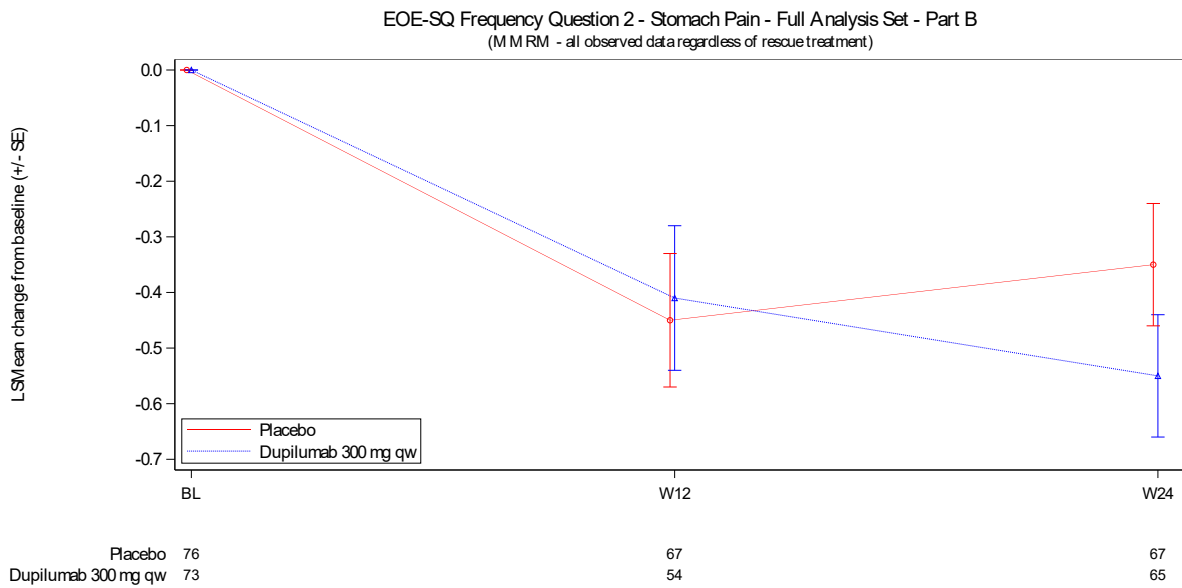


Abbildung 4-58: Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

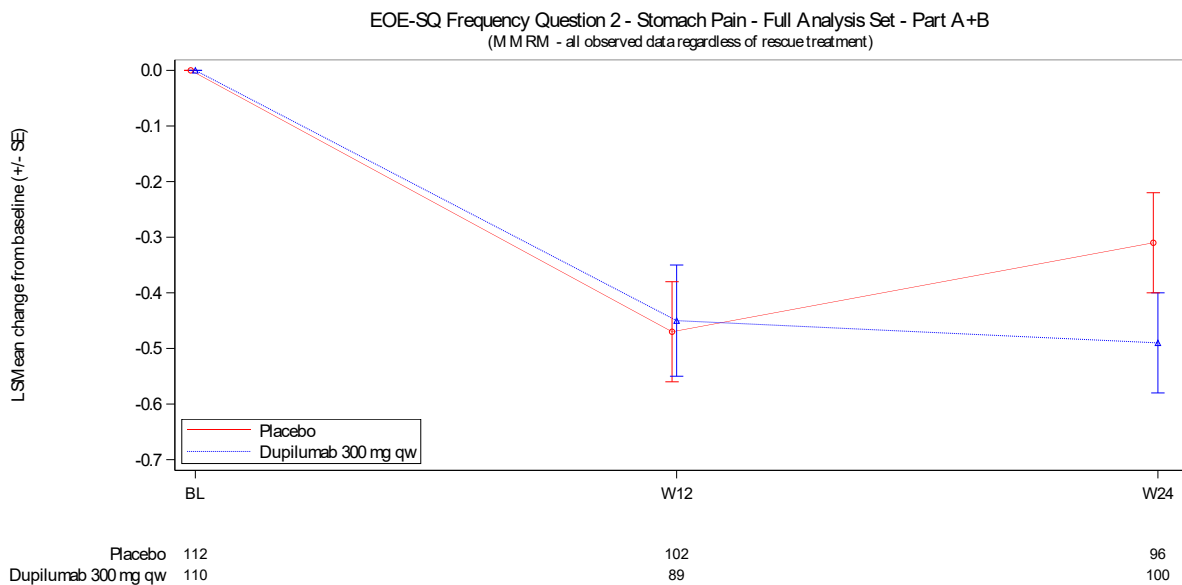


Abbildung 4-59: Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

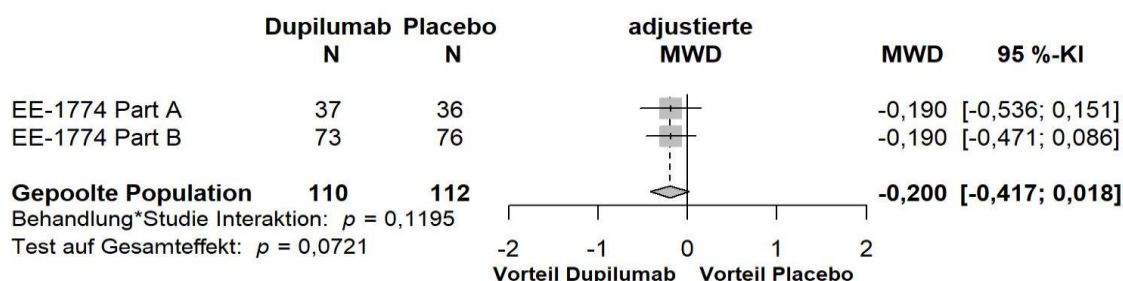


Abbildung 4-60: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

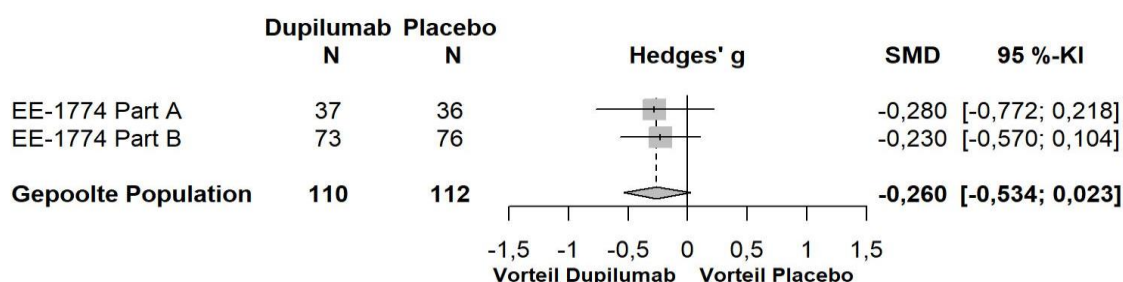


Abbildung 4-61: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Häufigkeit der Bauchschmerzen gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-60 und Abbildung 4-61). Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen numerischen Vorteil zugunsten von Dupilumab, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.10 Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	2,32 (0,973)	35	1,52 (0,656)	-0,94 (0,150)	36	2,64 (1,246)	29	2,24 (1,174)	-0,38 (0,167)	-0,56 [-0,956; -0,167] 0,0053	-0,71 [-1,208; -0,211]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	2,89 (1,410)	65	1,73 (0,891)	-1,19 (0,118)	76	2,71 (1,364)	67	2,07 (1,055)	-0,76 (0,115)	-0,42 [-0,717; -0,131] 0,0046	-0,49 [-0,825; -0,151]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	2,70 (1,303)	100	1,65 (0,824)	-1,11 (0,093)	112	2,69 (1,322)	96	2,12 (1,091)	-0,62 (0,098)	-0,49 [-0,722; -0,249] < 0,0001	-0,58 [-0,856; -0,296]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-45). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in Studienteil A und in der gepoolten Population um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-62 bis Abbildung 4-64 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust im Dupilumab-Arm ab.

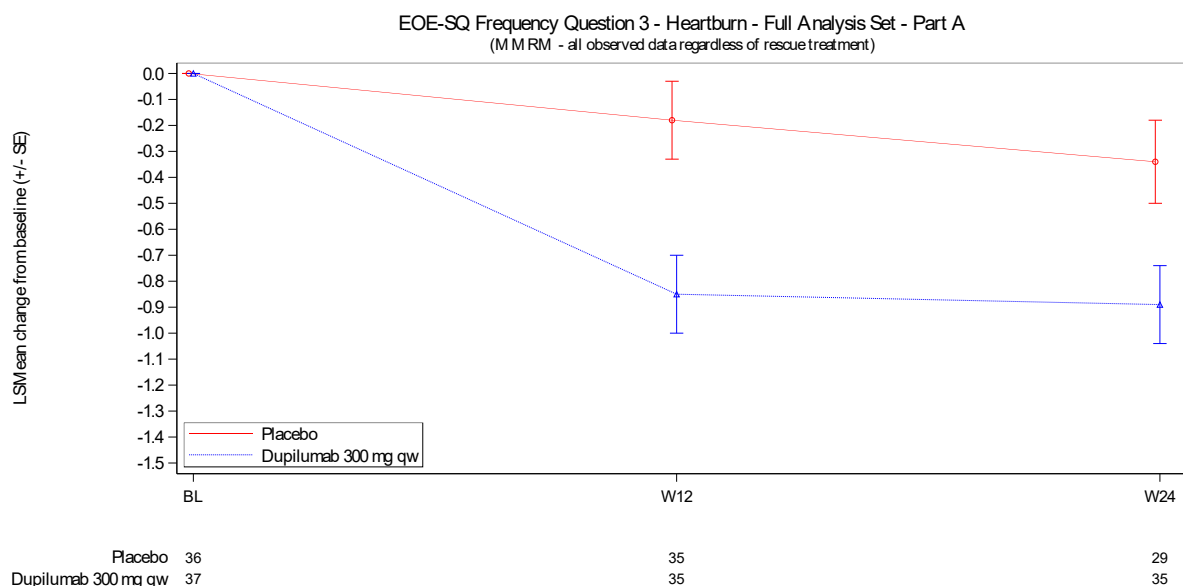


Abbildung 4-62: Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

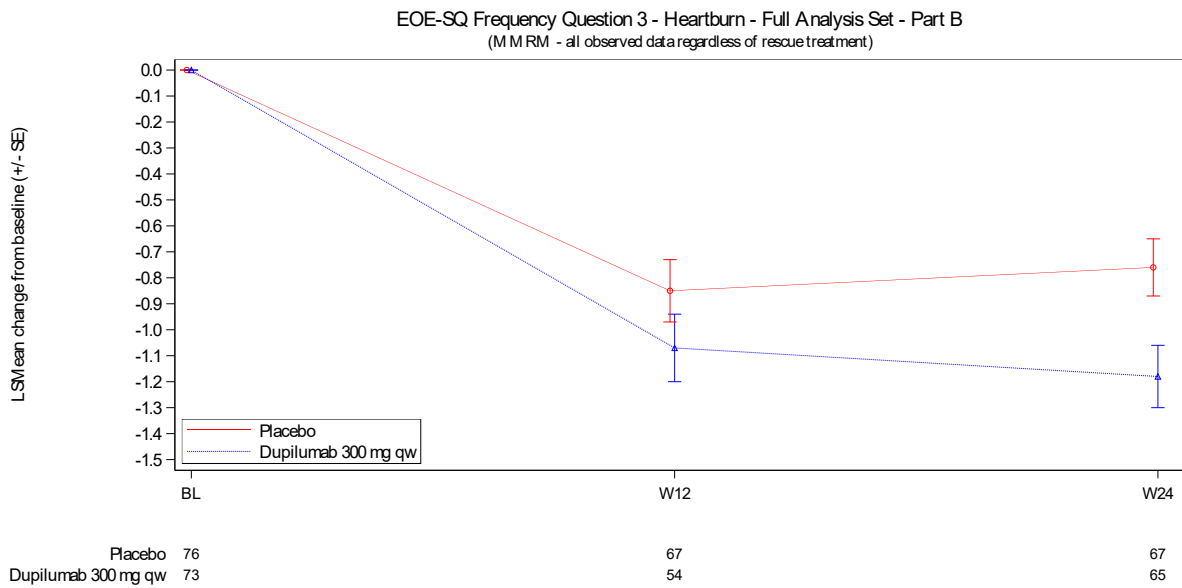


Abbildung 4-63: Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

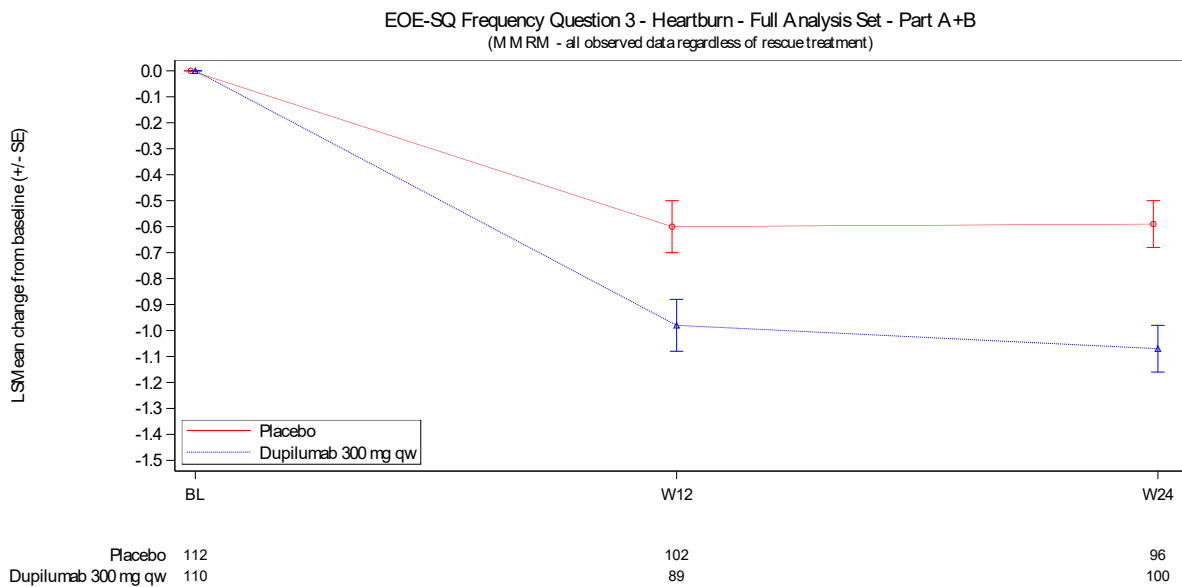


Abbildung 4-64: Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

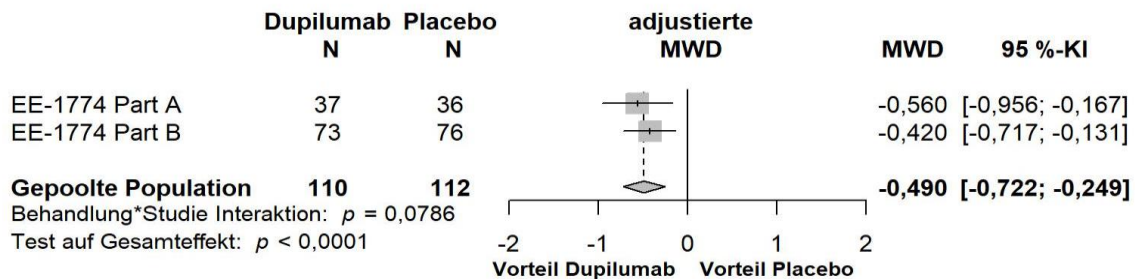


Abbildung 4-65: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

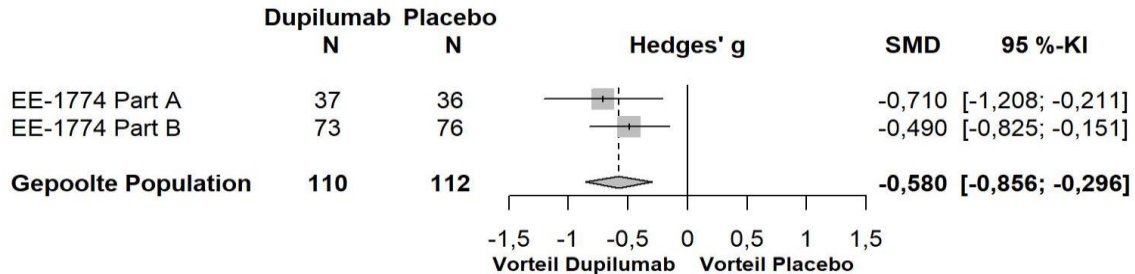


Abbildung 4-66: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Häufigkeit des brennenden Gefühls in der Brust gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-65 und Abbildung 4-66). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in der gepoolten Population

um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.11 Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	2,24 (1,256)	35	1,51 (0,701)	-0,74 (0,168)	36	2,50 (1,159)	29	2,26 (1,177)	-0,10 (0,191)	-0,64 [-1,086; -0,194] 0,0050	-0,72 [-1,222; -0,218]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	2,64 (1,183)	65	1,91 (1,076)	-0,72 (0,140)	76	2,66 (1,281)	67	2,15 (1,218)	-0,48 (0,135)	-0,24 [-0,580; 0,107] 0,1768	-0,23 [-0,564; 0,104]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	2,51 (1,217)	100	1,77 (0,987)	-0,74 (0,110)	112	2,61 (1,240)	96	2,18 (1,199)	-0,38 (0,114)	-0,36 [-0,639; -0,090] 0,0092	-0,37 [-0,649; -0,092]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus Studienteilen A und B einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-46). Zu diesem Zeitpunkt besteht für Studienteil A und die gepoolte Population ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in Studienteil A um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] ausschließt.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-67 bis Abbildung 4-69 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit des auftretenden Symptoms im Dupilumab-Arm ab.

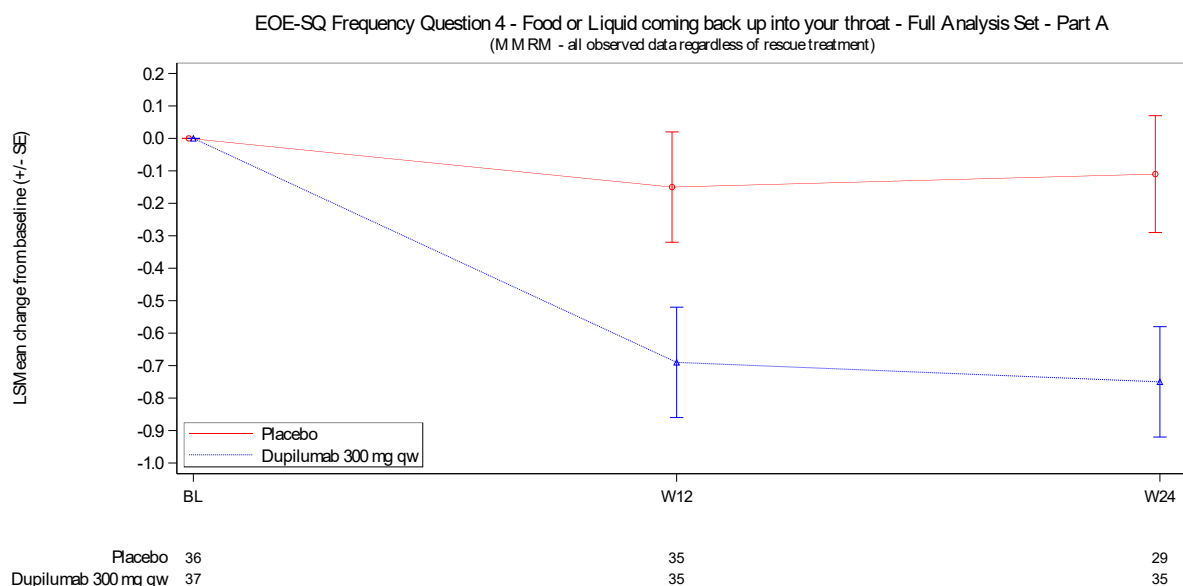


Abbildung 4-67: Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

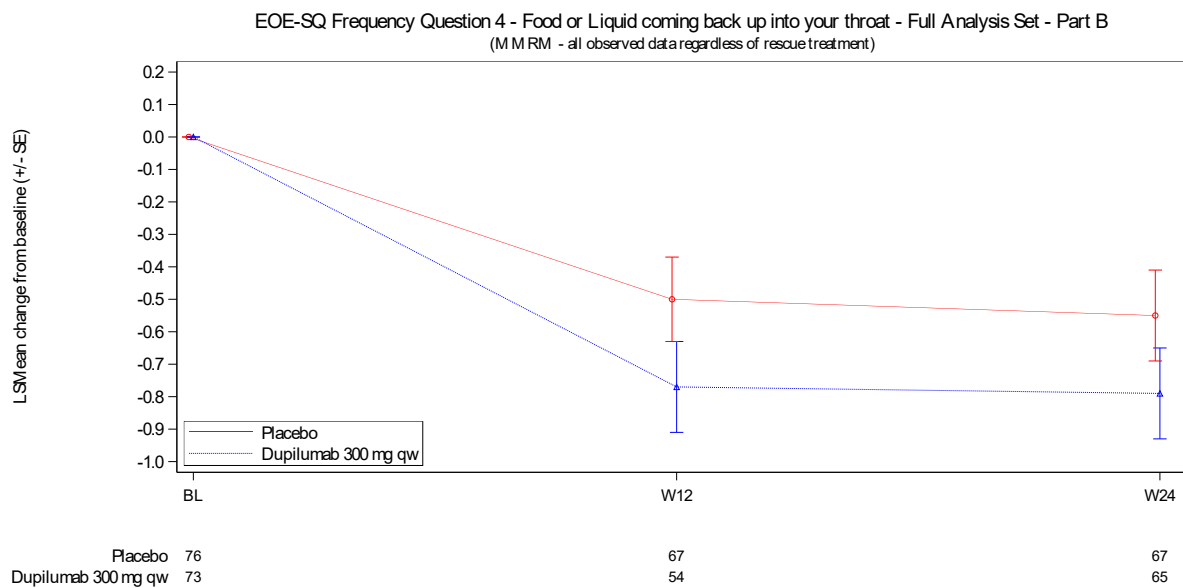


Abbildung 4-68: Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

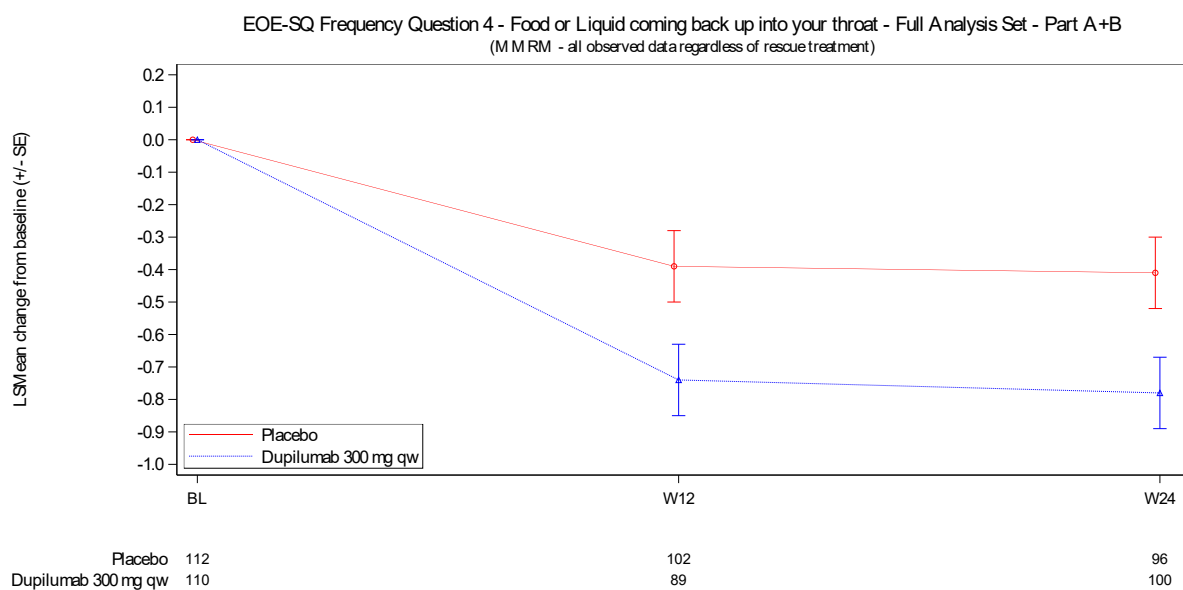


Abbildung 4-69: Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

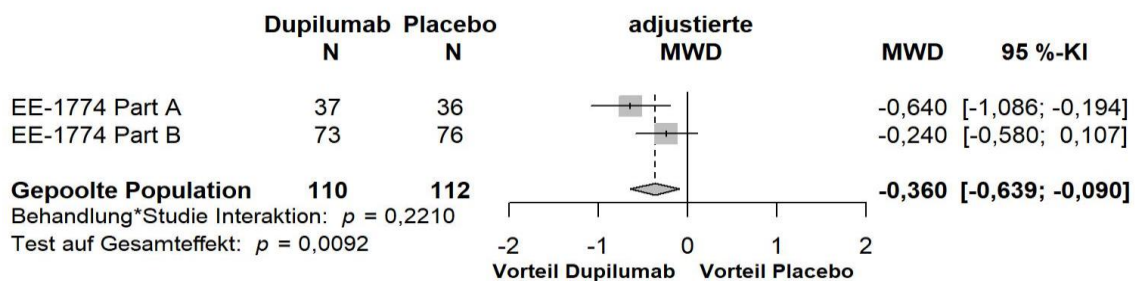


Abbildung 4-70: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

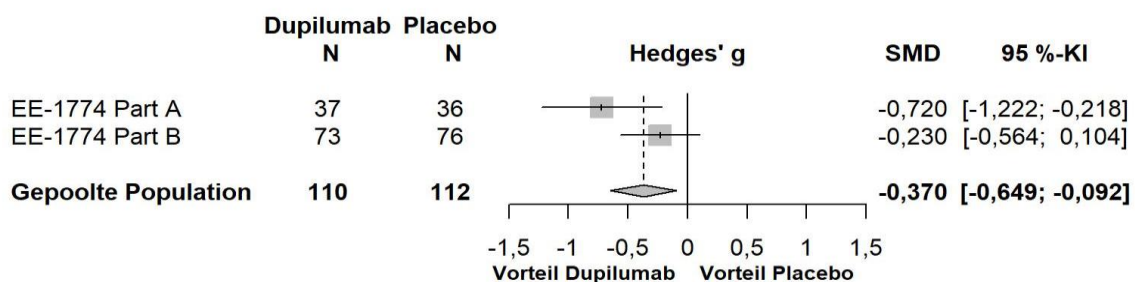


Abbildung 4-71: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Häufigkeit der „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-70 und Abbildung 4-71). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu Studienteil A ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.4.12 Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	1,35 (0,633)	35	1,04 (0,169)	-0,37 (0,106)	36	1,53 (0,774)	29	1,43 (0,791)	-0,02 (0,122)	-0,35 [-0,634; -0,067] 0,0154	-0,61 [-1,104; -0,116]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	73	1,55 (0,883)	65	1,11 (0,371)	-0,42 (0,078)	76	1,45 (0,755)	67	1,40 (0,785)	-0,10 (0,076)	-0,32 [-0,512; -0,126] 0,0012	-0,55 [-0,880; -0,216]
Gepoolte Population												
24 Wochen	110	1,48 (0,810)	100	1,08 (0,315)	-0,41 (0,063)	112	1,47 (0,759)	96	1,41 (0,788)	-0,07 (0,066)	-0,33 [-0,489; -0,174] < 0,0001	-0,58 [-0,853; -0,303]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 - < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens gegenüber dem Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-47). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in Studienteil B und in der gepoolten Population um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

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 Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Häufigkeit des Erbrechens, erhoben mittels EoE-SQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Reduktion der Häufigkeit des Erbrechens im Dupilumab-Arm ab.

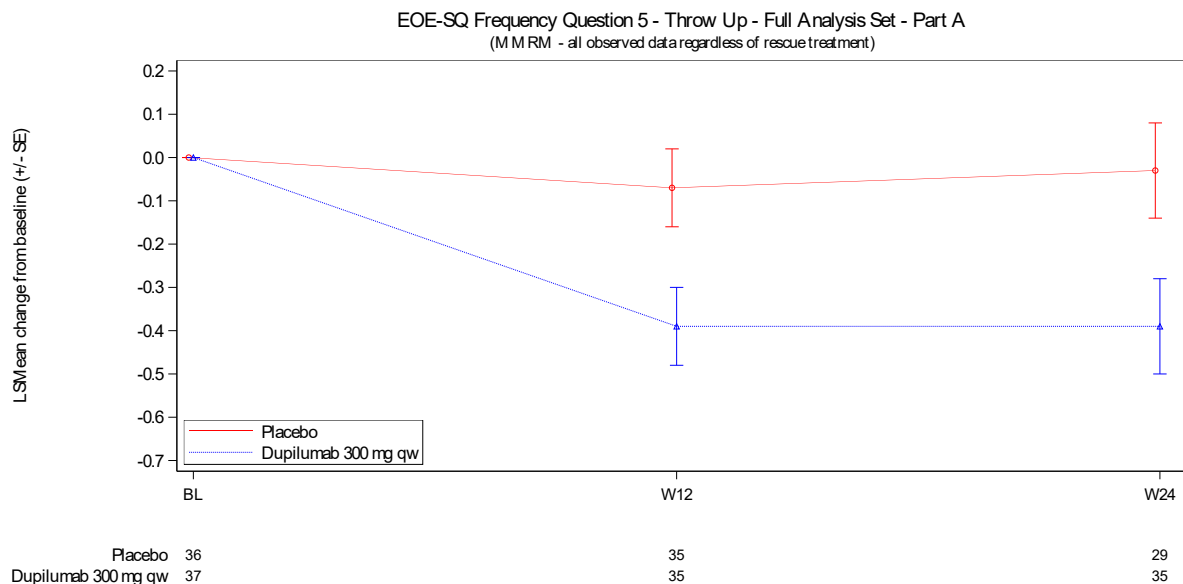


Abbildung 4-72: Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

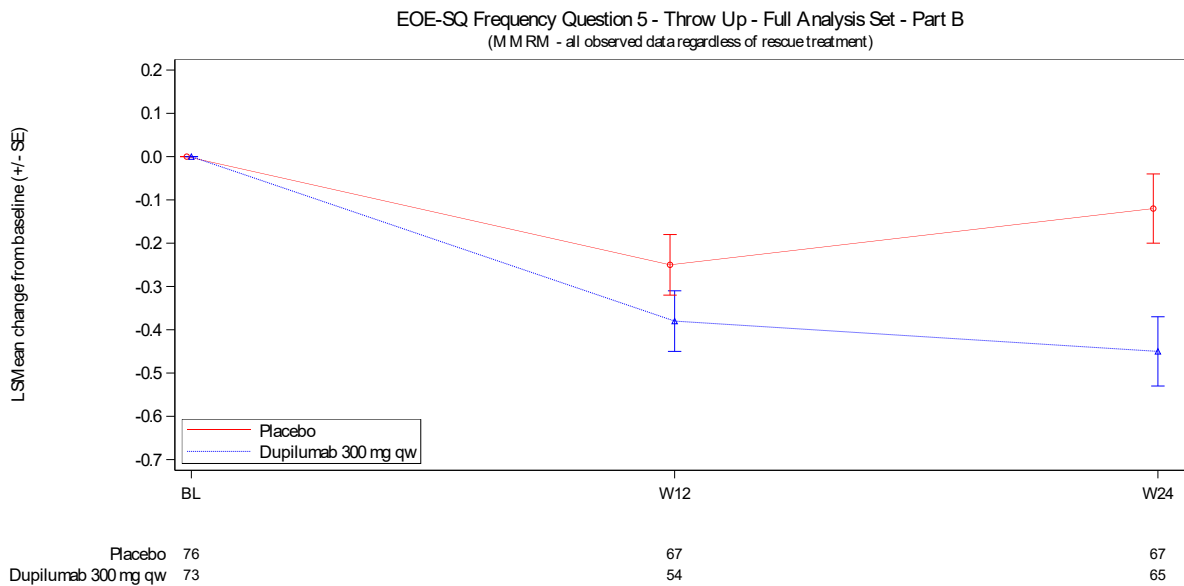


Abbildung 4-73: Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

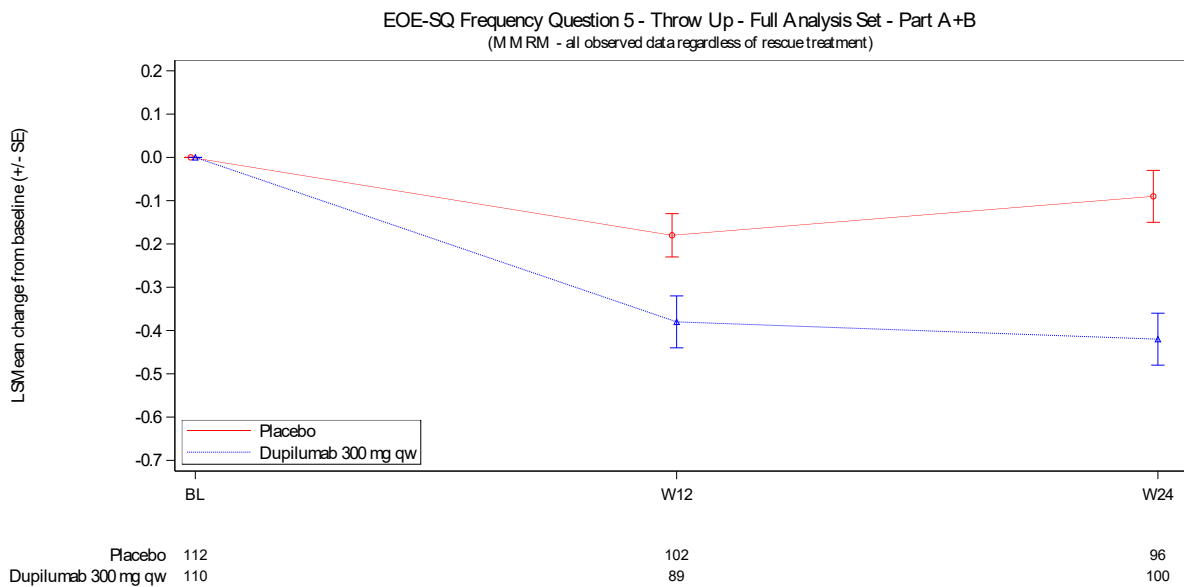


Abbildung 4-74: Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

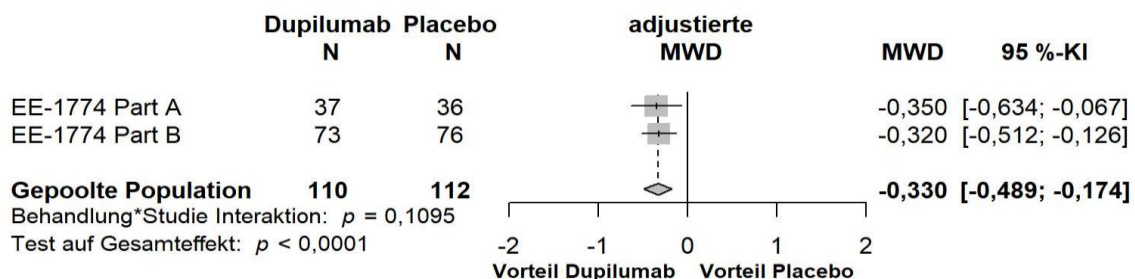


Abbildung 4-75: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

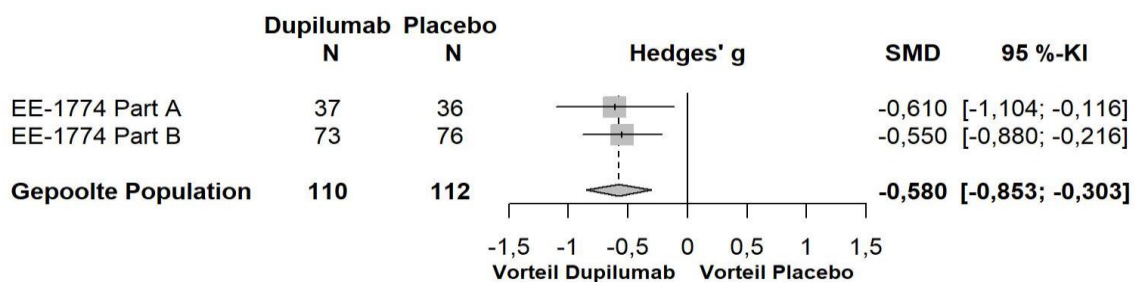


Abbildung 4-76: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung der Häufigkeit des Erbrechens 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 Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in der gepoolten Population um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: *Patient Global Impression of Change of Dysphagia (Dysphagie-PGIC)*

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Dysphagie-PGIC

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	<p>Der Dysphagie-PGIC beruht auf einer 7-Punkte-Skala (0 = „sehr viel besser“, 1 = „viel besser“, 2 = ein bisschen besser“, 3 = „unverändert“, 4 = „ein bisschen schlechter“, 5 = „viel schlechter“, 6 = „sehr viel schlechter“) und gibt die Änderung der Beschwerden beim Schlucken von Nahrung im Vergleich zu den Beschwerden vor Beginn der Studienbehandlung an. Der Fragebogen wird von den Patienten zu Woche 12, 20, 24 oder bei vorzeitigem Studienabbruch bzw. vor Beginn einer Notfalltherapie in elektronischer Form beantwortet.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)
EE-1774 Teil B	Die Operationalisierung des Dysphagie-PGIC erfolgte analog zum Studienteil A der Studie EE-1774.

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dysphagie-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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen EE-1774 A und B 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den Dysphagie-PGIC lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4G aufgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Dysphagie-PGIC wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.5.1 Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	38 (90,5)	39	16 (41,0)	13,85 [3,99; 48,03] < 0,0001 2,25 [1,51; 3,35] < 0,0001 50,19 [32,47; 67,91] < 0,0001
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	67 (83,8)	79	50 (63,3)	3,04 [1,43; 6,46] 0,0036 1,32 [1,09; 1,61] 0,0043 20,55 [7,25; 33,84] 0,0025

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	105 (86,1)	118	66 (55,9)	4,81 [2,59; 8,94] < 0,0001 1,55 [1,30; 1,85] < 0,0001 30,54 [19,60; 41,47] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 86,1 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung im Dysphagie-PGIC im Vergleich zu 55,9 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-50). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die beiden Studienteile A und B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

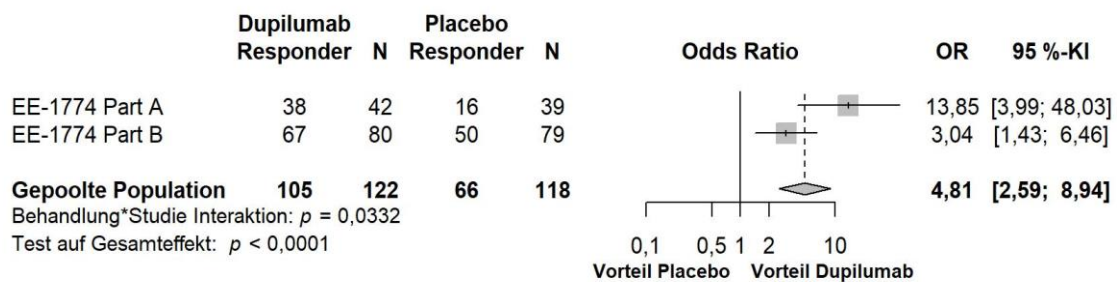


Abbildung 4-77: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

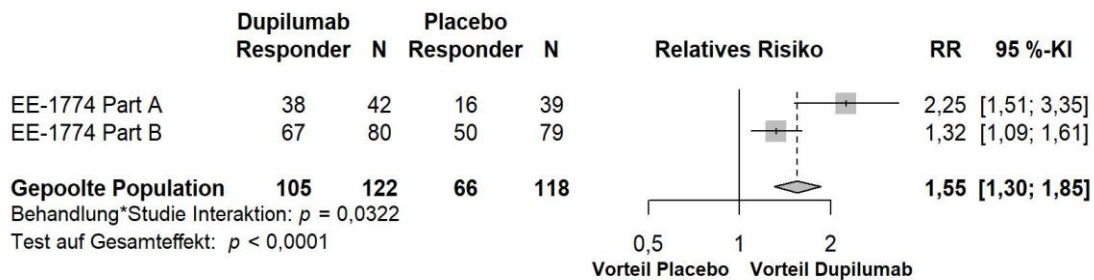


Abbildung 4-78: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC bei gleichgerichteten Effekten einen signifikanten Interaktionsterm (siehe Abbildung 4-77 und Abbildung 4-78). Da die Ergebnisse der beiden Studienteile in die gleiche Effektrichtung zeigen und die IPD-Meta-Analyse auf Grundlage eines Modells mit festen Effekten beruht, wird von einer ausreichend homogenen Datenlage ausgegangen. Somit zeigt sich für die IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.2 Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	29 (69,0)	39	10 (25,6)	6,49 [2,41; 17,49] < 0,0001 2,77 [1,54; 4,97] 0,0007 44,11 [24,53; 63,70] < 0,0001
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	56 (70,0)	79	30 (38,0)	3,88 [1,99; 7,56] < 0,0001 1,84 [1,34; 2,51] 0,0001 31,83 [17,26; 46,40] < 0,0001
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	85 (69,7)	118	40 (33,9)	4,58 [2,64; 7,94] < 0,0001 2,07 [1,56; 2,74] < 0,0001 35,97 [24,22; 47,72] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 69,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 im Vergleich zu 33,9 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-51). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die Studienteile A und B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

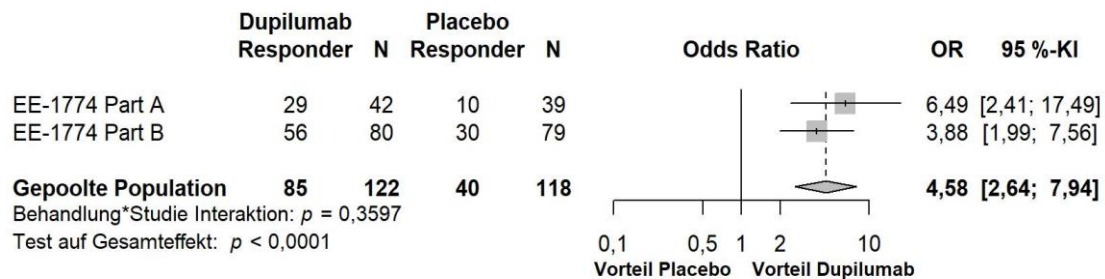


Abbildung 4-79: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

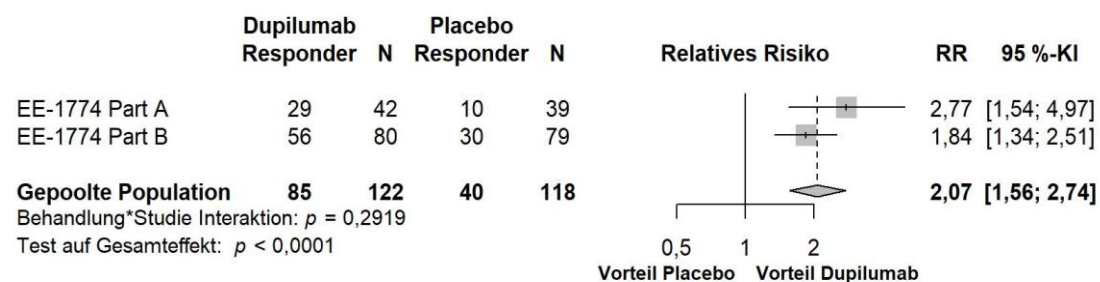


Abbildung 4-80: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einem Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-79 und Abbildung 4-80). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.3 Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	17 (40,5)	39	4 (10,3)	7,26 [1,98; 26,67] 0,0015 4,13 [1,53; 11,15] 0,0051 31,00 [13,97; 48,03] 0,0004
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	35 (43,8)	79	13 (16,5)	3,96 [1,88; 8,37] 0,0002 2,64 [1,51; 4,59] 0,0006 26,99 [13,44; 40,53] < 0,0001
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	52 (42,6)	118	17 (14,4)	4,68 [2,45; 8,91] < 0,0001 2,99 [1,84; 4,84] < 0,0001 28,34 [17,67; 39,01] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 42,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen Dysphagie-PGIC = 0 im Vergleich zu 14,4 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-52). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die Studienteile A und B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

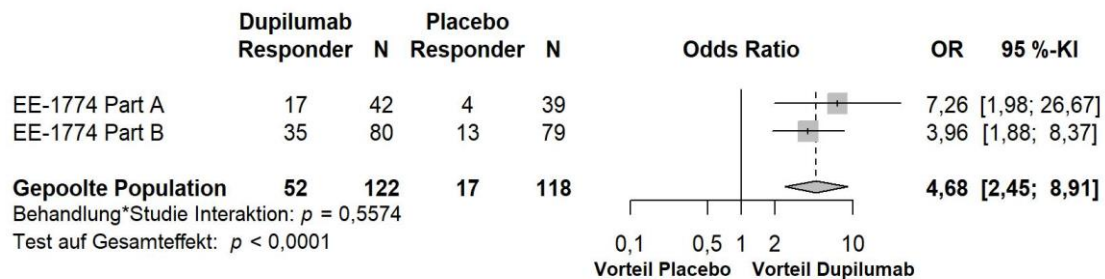


Abbildung 4-81: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

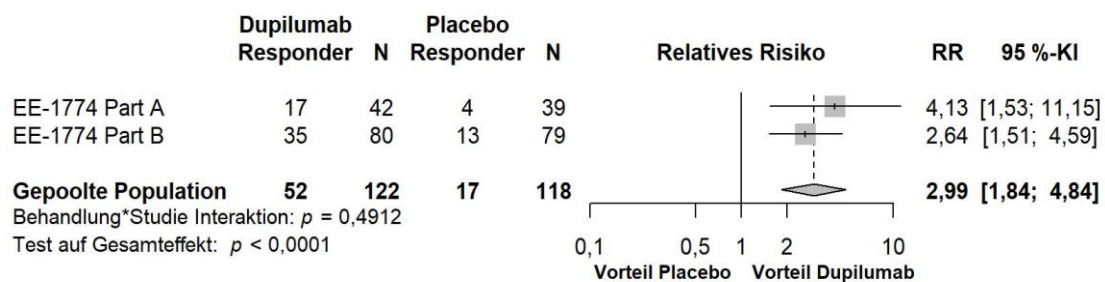


Abbildung 4-82: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einem PGIC = 0 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-81 und Abbildung 4-82). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: *Patient Global Impression of Severity of Dysphagia (Dysphagie-PGIS)*

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Dysphagie-PGIS

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	<p>Der Dysphagie-PGIS erfasst den Schweregrad der Beschwerden beim Schlucken von Nahrung mit Bezug auf die vergangene Woche. Der patientenberichtete Fragebogen basiert auf einer 4-Punkte-Skala (1 = „keine Symptome“; 2 = „milde Symptome“, 3 = „moderate Symptome“, 4 = „schwere Symptome“) und wird von den Patienten in elektronischer Form zu Baseline, Woche 12, 20, 24 und bei vorzeitigem Studienabbruch bzw. vor Beginn einer Notfalltherapie beantwortet.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) • Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)
EE-1774 Teil B	Die Operationalisierung des Dysphagie-PGIS erfolgte analog zum Studienteil A der Studie EE-1774.

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dysphagie-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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen EE-1774 A und B 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 Bericht-

erstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den Dysphagie-PGIS lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4G aufgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Dysphagie-PGIS wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.1.6.1 Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	20 (47,6)	39	9 (23,1)	3,17 [1,19; 8,41] 0,0208 2,09 [1,09; 4,01] 0,0262 25,04 [5,17; 44,90] 0,0135
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	30 (37,5)	79	11 (13,9)	3,67 [1,67; 8,05] 0,0008 2,66 [1,44; 4,92] 0,0018 23,37 [10,29; 36,46] 0,0005
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	50 (41,0)	118	20 (16,9)	3,47 [1,88; 6,39] < 0,0001 2,40 [1,54; 3,76] 0,0001 23,93 [12,97; 34,90] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B)					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 41,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen Dysphagie-PGIS = 1 im Vergleich zu 16,9 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-55). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die Studienteile A und B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

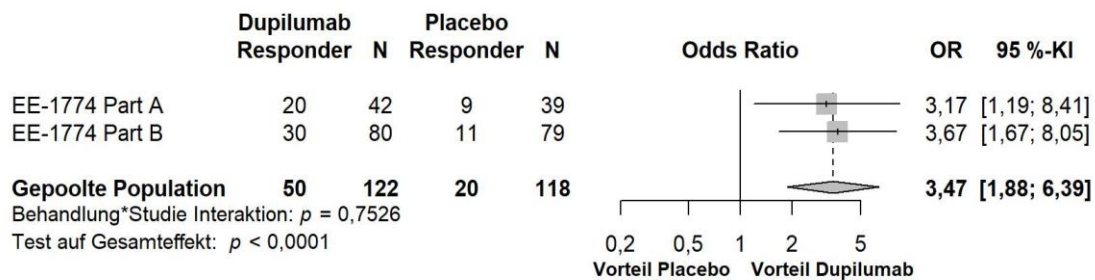


Abbildung 4-83: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

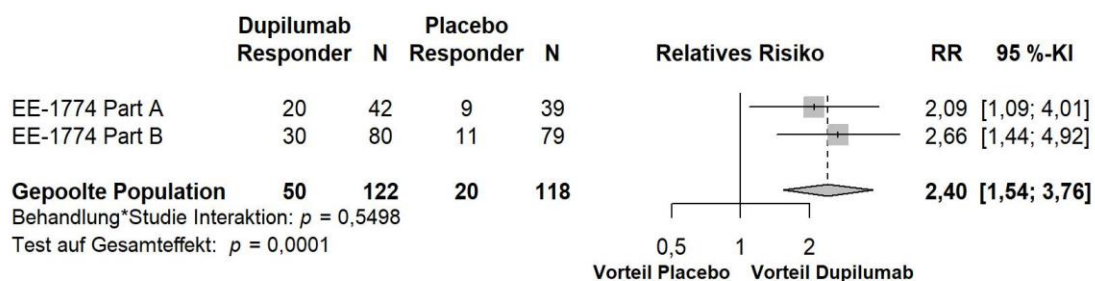


Abbildung 4-84: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einem PGIS = 1 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-83 und Abbildung 4-84). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6.2 Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	20 (47,6)	39	13 (33,3)	1,80 [0,74; 4,39] 0,2028 1,43 [0,82; 2,50] 0,2071 14,27 [-7,07; 35,62] 0,1900
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	33 (41,3)	79	45 (57,0)	0,53 [0,28; 0,99] 0,0485 0,72 [0,52; 1,00] 0,0501 -15,75 [-31,05; -0,46] 0,0436
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	53 (43,4)	118	58 (49,2)	0,80 [0,48; 1,33] 0,3862 0,88 [0,67; 1,17] 0,3880 -5,63 [-18,33; 7,06] 0,3844
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 43,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen Dysphagie-PGIS = 2 im Vergleich zu 49,2 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-56). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für Studienteil B ein Nachteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied der Odds Ratio und der Risikodifferenz in Studienteil B. Für Studienteil A zeigt sich ein numerischer Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Die

beobachteten Unterschiede sind jedoch vor dem Hintergrund zu betrachten, dass für die Auswertung PGIS = 1 (keine Symptome) ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab vorliegt und Patienten mit PGIS = 1 nicht als Responder für die Auswertung PGIS = 2 in Frage kommen (siehe 4.3.1.3.1.6.1).

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.

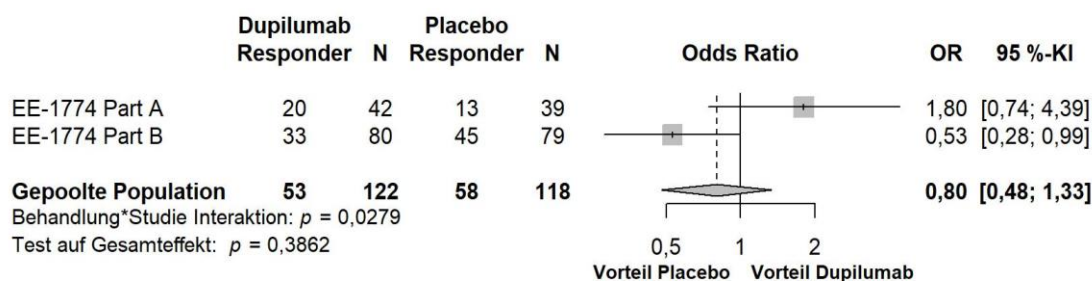


Abbildung 4-85: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

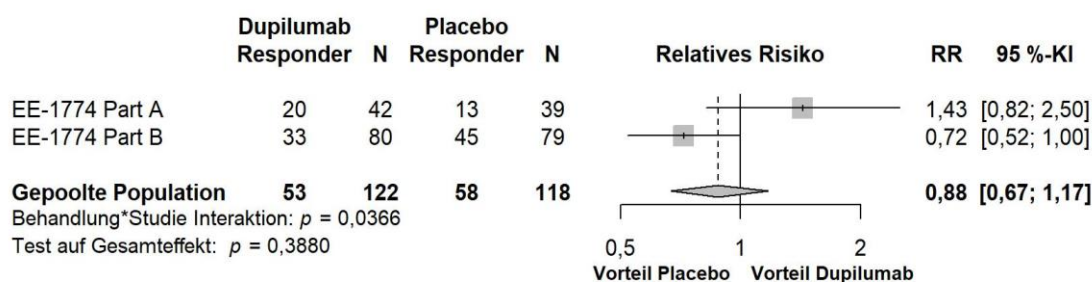


Abbildung 4-86: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 einen signifikanten Interaktionsterm. Die Studienteile A und B weisen entgegengerichtete Effektschätzer auf, wobei nur das Odds Ratio und die Risikodifferenz in Studienteil B einen signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab aufweisen. Da die IPD-Meta-Analyse auf einem Modell mit festen Effekten beruht, wird von einer ausreichend homogenen Datenlage ausgegangen. Für die IPD-Meta-Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Patienten, die sogar das bessere Ergebnis, und zwar einen Dysphagie-PGIS = 1 (keine Symptome) erreichten, nicht als Responder für die Auswertung PGIS = 2 (milde Symptome) in Frage kommen und dies mehr Patienten im Dupilumab-Arm als im Placebo-Arm betrifft. Für den Endpunkt PGIS = 1 wurde ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab gezeigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Notfalltherapie

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Anteils der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	Zur Linderung unerträglicher Symptome oder weiterer medizinisch notwendiger Situationen konnten die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes eine Notfalltherapie in Form von SCS, TCS oder Ösophagusdilatationen erhalten. Die Auswahl der Notfalltherapie wurde durch den Prüfarzt bestimmt und dokumentiert. <i>Darstellung im Dossier:</i> Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie
EE-1774 Teil B	Die Bestimmung des Anteils der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie erfolgte analog zum Studienteil A der Studie EE-1774.

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie 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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen EE-1774 A und B 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie wird somit als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
EE-1774 Teil A^e					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	5 (12,8)	0,11 [0,02; 0,68] 0,0173 NE -12,74 [-23,21; -2,26] 0,0172
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	2 (2,5)	79	2 (2,5)	1,01 [0,15; 7,06] 0,9887 1,01 [0,15; 6,92] 0,9888 0,04 [-4,95; 5,02] 0,9889

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	2 (1,6)	118	7 (5,9)	0,29 [0,06; 1,33] 0,0804 0,29 [0,06; 1,33] 0,1097 -4,27 [-9,20; 0,66] 0,0897
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert des relativen Risikos und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
e: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet.					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 24 erhielten in der gepoolten Population 1,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Notfalltherapie im Vergleich zu 5,9 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-59). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population und Studienteil A ein Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo.

In der Studie EE-1774 Teil A konnte das Relative Risiko sowie das dazugehörige Konfidenzintervall nicht berechnet werden. Grund dafür sind leere Zellen bzw. eine unbalancierte Verteilung innerhalb einer oder mehrerer Zellen der Kontingenztabelle in jedem Level der in dem statistischem Analysemodell verwendeten Strata. Für das Peto Odds Ratio und die Risikodifferenz zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

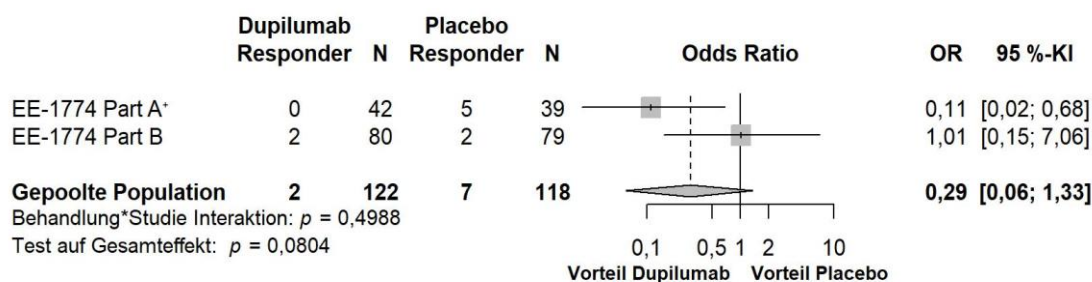


Abbildung 4-87: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, +: Peto Odds Ratio)

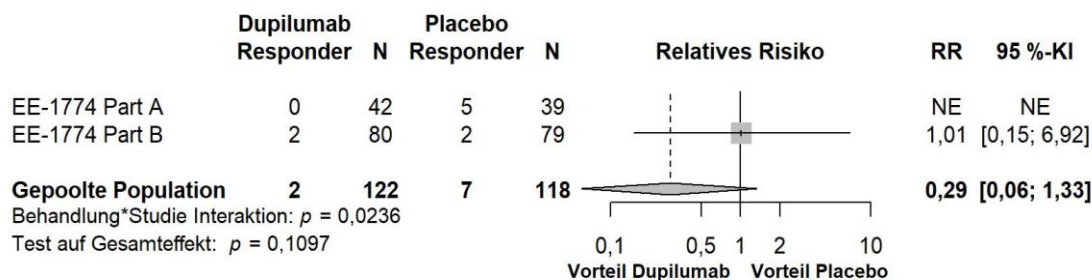


Abbildung 4-88: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

In den Studienteilen A und B mussten nur wenige Patienten eine Notfalltherapie in Anspruch nehmen. Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie einen statistisch signifikanten Interaktionsterm (siehe Abbildung 4-87 und Abbildung 4-88). Da die IPD-Meta-Analyse auf Grundlage eines Modells mit festen Effekten beruht, wird jedoch von einer ausreichend homogenen Datenlage ausgegangen. Für die IPD-Meta-Analyse zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EoE-Impact Questionnaire (EoE-IQ)

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des EoE-IQ

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	<p>Der EoE-IQ umfasst 11 Fragen zu sozialen und emotionalen Auswirkungen von EoE, Auswirkungen der Erkrankung auf die Arbeit/Schule sowie auf den Schlaf der Patienten. Jede Frage wird von den Patienten auf einer 5-Punkte-Skala (1 = „gar kein Einfluss“, 2 = „ein wenig Einfluss“, 3 = „etwas Einfluss“, 4 = „viel Einfluss“, 5 = „extremer Einfluss“) mit Bezug auf die zurückliegenden 7 Tage beantwortet. Der Gesamtscore berechnet sich aus der Summe der einzelnen Fragen, dividiert durch die Anzahl der beantworteten Fragen und kann daher zwischen 1 und 5 liegen. Ein höherer Gesamtscore zeigt einen stärkeren negativen Einfluss der EoE auf die Lebensqualität der Patienten an. Der Fragebogen wird von den Patienten in elektronischer Form zu Baseline, Woche 12, 24 und bei vorzeitigem Studienabbruch bzw. vor Beginn einer Notfalltherapie ausgefüllt.</p> <p>Im Dossier wird eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 0,6 Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) dargestellt. Zusätzlich zur Verbesserung des EoE-IQ wird die absolute Veränderung des EoE-IQ von Baseline zu Woche 24 dargestellt.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ <p><u>Nebenanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des EoE-IQ im Vergleich zum Ausgangswert
EE-1774 Teil B	Die Operationalisierung des EoE-IQ im Dossier erfolgte analog zum Studienteil A der Studie EE-1774.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EoE-IQ 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
EE-1774 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Teil B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen EE-1774 A und B 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den EoE-IQ lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4G aufgeführt. Für die Responderanalyse (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ) bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass diese Analysen nicht a priori im Studienprotokoll geplant waren. Die post hoc Auswertung soll eine quantitative Aussage zu einem vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkt ermöglichen. Für die Auswertung wurden objektive Kriterien herangezogen. Daher kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den EoE-IQ wird somit als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.8.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	20 (47,6) / 1 (2,4)	39	9 (23,1) / 0 (0,0)	3,31 [1,19; 9,20] 0,0217 1,99 [1,07; 3,67] 0,0285 25,51 [6,34; 44,69] 0,0199
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	44 (55,0) / 1 (1,3)	79	28 (35,4) / 1 (1,3)	2,15 [1,12; 4,13] 0,0216 1,53 [1,07; 2,19] 0,0195 18,56 [2,79; 34,33] 0,0210
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	64 (52,5) / 2 (1,6)	118	37 (31,4) / 1 (0,8)	2,39 [1,39; 4,11] 0,0017 1,64 [1,21; 2,24] 0,0016 20,39 [8,05; 32,73] 0,0016

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt. c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Zu Woche 24 erreichen in der gepoolten Population 52,5 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ im Vergleich zu 31,4 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-62). Somit zeigt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die gepoolte Population sowie für die Studienteile A und B ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung 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.

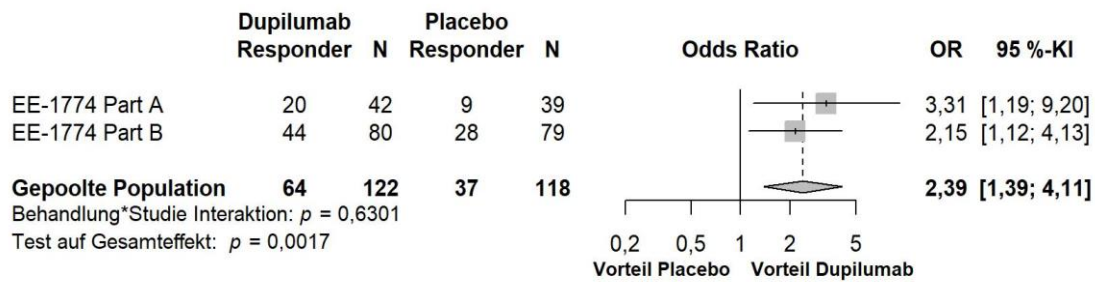


Abbildung 4-89: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

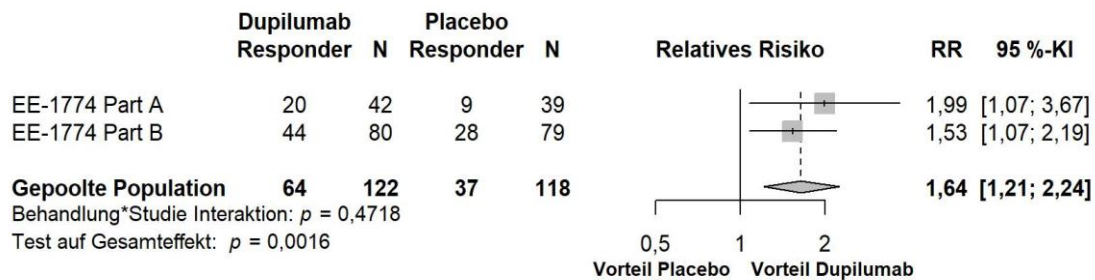


Abbildung 4-90: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-89 und Abbildung 4-90). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.8.2 Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	37	2,04 (0,619)	35	1,43 (0,490)	-0,60 (0,125)	36	2,36 (0,812)	29	2,03 (0,900)	-0,18 (0,131)	-0,42 [-0,740; -0,103] 0,0094	-0,66 [-1,151; -0,161]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	72	2,33 (0,708)	64	1,43 (0,582)	-0,89 (0,069)	75	2,31 (0,787)	66	1,73 (0,627)	-0,59 (0,067)	-0,30 [-0,473; -0,131] 0,0005	-0,59 [-0,922; -0,256]
Gepoolte Population												
24 Wochen	109	2,23 (0,690)	99	1,43 (0,554)	-0,76 (0,062)	111	2,33 (0,792)	95	1,82 (0,729)	-0,43 (0,063)	-0,34 [-0,492; -0,183] < 0,0001	-0,61 [-0,885; -0,330]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Die Auswertung für die Veränderung des EoE-IQ im Vergleich zum Ausgangswert ergibt nach 24-wöchiger Behandlung sowohl für die Studienteile A und B der Studie EE-1774 als auch für die gepoolte Population aus beiden Studienteilen einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-63). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in Studienteil B und in der gepoolten Population um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ ausschließt.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-91 bis Abbildung 4-93 zu sehen, zeigt sich in den Studienteilen A und B sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der Lebensqualität, erhoben mittels EoE-IQ. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des EoE-IQ im Dupilumab-Arm ab.

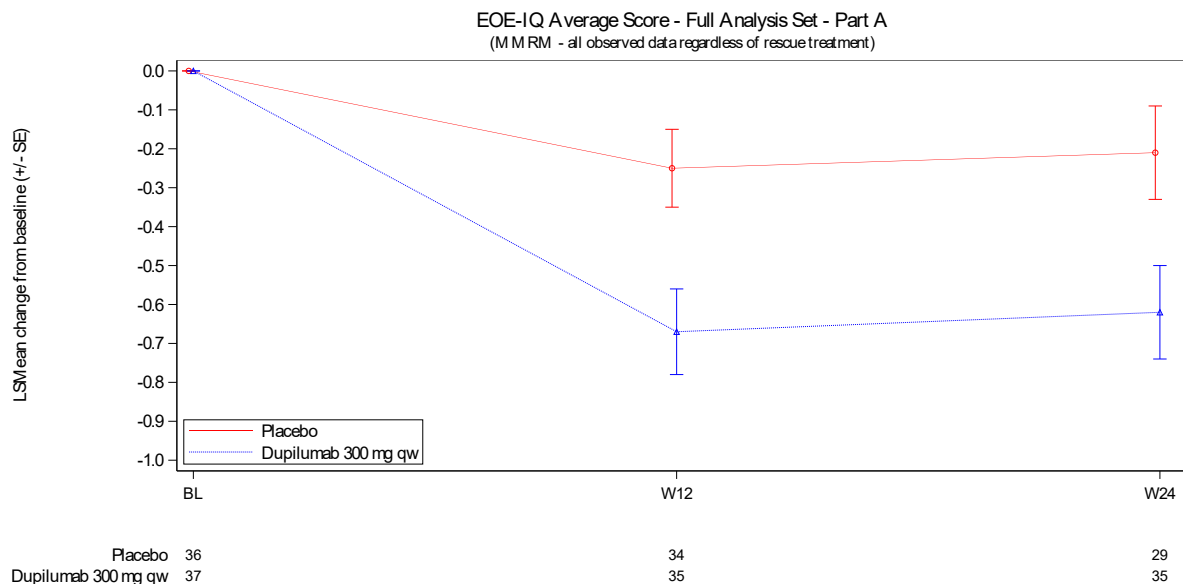


Abbildung 4-91: Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil A

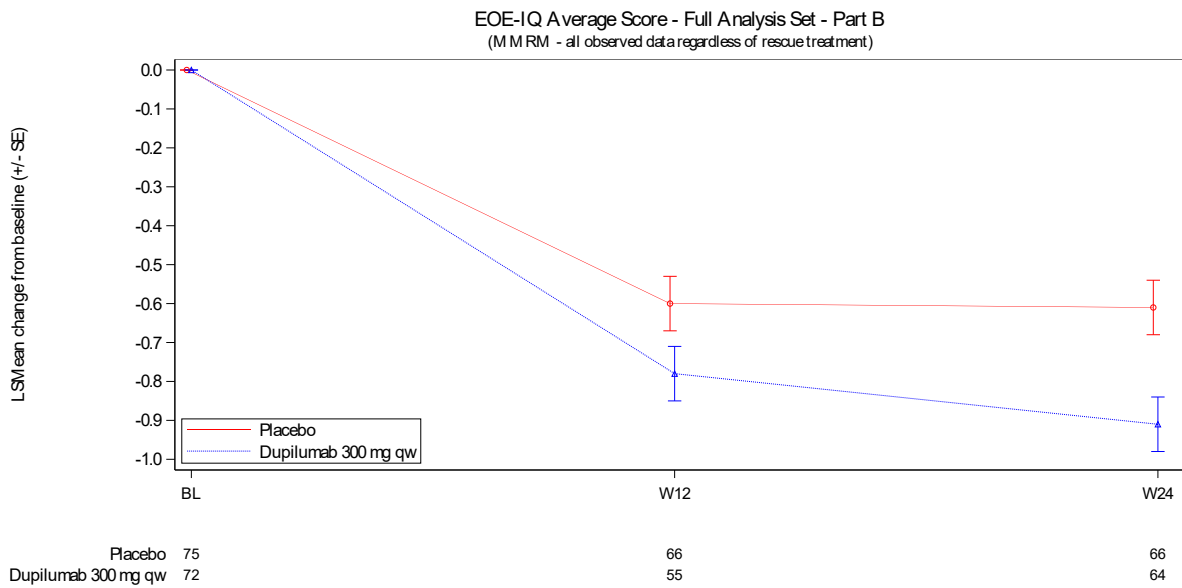


Abbildung 4-92: Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für Studienteil B

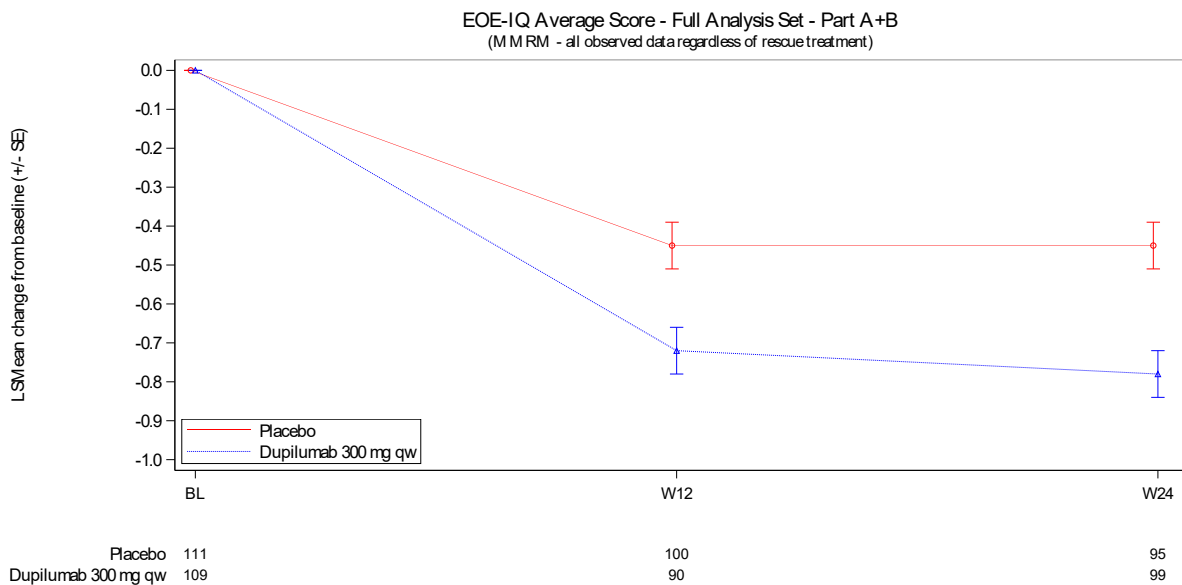


Abbildung 4-93: Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 24 für die gepoolte Population aus den Studienteilen A und B

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.

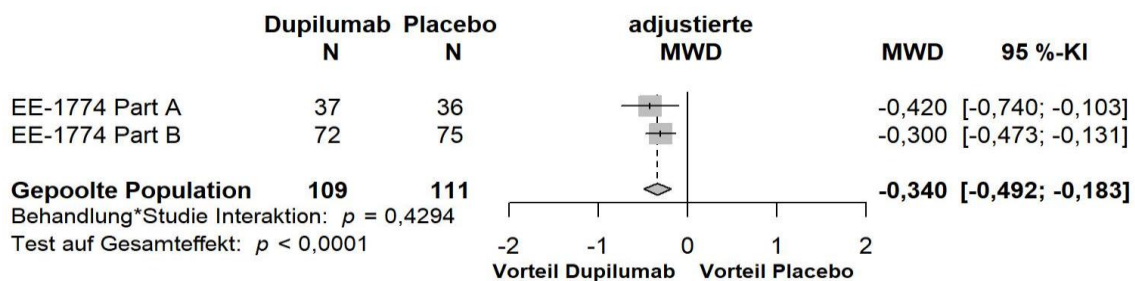


Abbildung 4-94: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

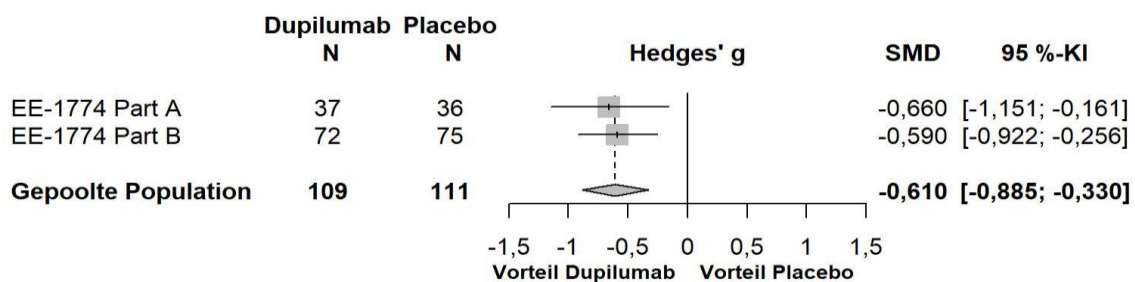


Abbildung 4-95: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-94 und Abbildung 4-95). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich in der gepoolten Population um einen klinisch relevanten Effekt handelt, da das Konfidenzintervall zum Hedges' g das Intervall [-0,2; 0,2] ausschließt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EE-1774 Teil A	<p>Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>In der Studie EE-1774 wurden alle UEs vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bis zum Studienende erhoben. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zu Woche 24.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis. Als schwerwiegende UE (SUE) wurden Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Im Studienprotokoll sind außerdem unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaktische Reaktion • Systemische Hypersensitivitäts-Reaktion • Helminthische Infektion • Jegliche schweren Formen der Konjunktivitis oder Blepharitis • Keratitis • Klinische symptomatische Eosinophilie (oder Eosinophilie assoziiert mit klinischen Symptomen) • Schwere Reaktion an der Injektionsstelle • Herpes simplex Infektion • Arthralgie <p>Die folgenden Ereignisse (PT) beziehen sich entweder auf die Grunderkrankung EoE selbst oder stellen krankheitsbezogene Ereignisse dar, die im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte in der Phase-III-Studie erfasst wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie • Brustkorbschmerzen • Abdominalschmerz

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Aufstoßen • Erbrechen <p>Sie werden als erkrankungsbezogene Ereignisse in einer Sensitivitätsanalyse der UE und SUE ausgeschlossen. Zur Klassifikation von UE wurde das Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in der Version 24.0 herangezogen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <p><u>Hauptanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht-schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) • Sensitivitätsanalysen: Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse <p><u>Nebenanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind <ul style="list-style-type: none"> ○ UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Jegliche UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • UESI (jegliche UESI, schwerwiegende UESI, schwere UESI, nicht-schwere UESI)
EE-1774 Teil B	Die Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte erfolgte analog zum Studienteil A der Studie EE-1774.

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EE-1774 Part A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EE-1774 Part B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studienteilen EE-1774 A und B 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 Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

4.3.1.3.1.9.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht-schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht-schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	36 (85,7)	39	32 (82,1)	1,31 [0,39; 4,39] 0,6554 1,04 [0,86; 1,27] 0,6566 3,66 [-12,62; 19,95] 0,6555
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	67 (83,8)	78	55 (70,5)	2,16 [0,99; 4,67] 0,0518 1,19 [1,00; 1,41] 0,0530 13,24 [0,18; 26,29] 0,0469
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	103 (84,4)	117	87 (74,4)	1,87 [0,98; 3,57] 0,0582 1,13 [0,99; 1,28] 0,0795 9,52 [-0,76; 19,80] 0,0694
Gesamtrate schwere UE					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	2 (4,8)	39	0 (0,0)	7,05 [0,43; 114,92] 0,1703 NE NE

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	6 (7,5)	78	2 (2,6)	3,08 [0,59; 15,96] 0,1785 2,92 [0,60; 14,23] 0,1821 4,94 [-1,87; 11,74] 0,1540
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	8 (6,6)	117	2 (1,7)	4,08 [0,84; 19,86] 0,0809 3,85 [0,83; 17,84] 0,0850 4,92 [-1,86; 11,71] 0,1543
Gesamtrate nicht-schwere UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	36 (85,7)	39	32 (82,1)	1,31 [0,39; 4,39] 0,6554 1,04 [0,86; 1,27] 0,6566 3,66 [-12,62; 19,95] 0,6555
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	66 (82,5)	78	55 (70,5)	1,97 [0,92; 4,22] 0,0799 1,17 [0,98; 1,40] 0,0814 11,99 [-1,22; 25,19] 0,0749
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	102 (83,6)	117	87 (74,4)	1,76 [0,93; 3,33] 0,0838 1,11 [0,98; 1,27] 0,1105 8,70 [-1,63; 19,02] 0,0984
Gesamtrate SUE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	2 (4,8)	39	1 (2,6)	1,90 [0,16; 22,67] 0,6078 1,86 [0,17; 20,42] 0,6087 2,20 [-6,06; 10,45] 0,5977
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	5 (6,3)	78	1 (1,3)	5,13 [0,58; 45,75] 0,1417 4,87 [0,57; 41,47] 0,1459 4,97 [-0,94; 10,88] 0,0987
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	7 (5,7)	117	2 (1,7)	3,50 [0,71; 17,36] 0,1244 3,36 [0,71; 15,97] 0,1271 4,11 [-0,66; 8,88] 0,0907

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	1 (2,4)	39	0 (0,0)	6,88 [0,14; 347,65] 0,3352 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	2 (2,5)	78	2 (2,6)	0,97 [0,13; 7,21] 0,9796 0,98 [0,14; 6,85] 0,9796 -0,06 [-5,00; 4,87] 0,9796
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	3 (2,5)	117	2 (1,7)	1,46 [0,24; 9,00] 0,6818 1,44 [0,24; 8,54] 0,6853 1,43 [-3,82; 6,68] 0,5917
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet. b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Die Raten für die UE, schweren UE, nicht-schweren UE, SUE sowie die Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen in den Studienteilen A und B sowie in der gepoolten Population für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-66).

Für die Gesamtrate der schweren UE und für die Therapieabbrüche aufgrund von UE in Studienteil A konnten das Relative Risiko und die Risikodifferenz sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle nicht berechnet werden.

Sensitivitätsanalysen

Die Analysen der UE, schweren UE und SUE wurden zusätzlich unter Nichtberücksichtigung der erkrankungsspezifischen Ereignisse der PT *Dysphagie*, *Brustkorbschmerzen*, *Abdominalschmerz*, *Aufstoßen* und *Erbrechen* durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, SUE) – Sensitivitätsanalyse

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	36 (85,7)	39	31 (79,5)	1,55 [0,48; 5,04] 0,4632 1,08 [0,88; 1,32] 0,4657 6,23 [-10,54; 22,99] 0,4620
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	66 (82,5)	78	54 (69,2)	2,10 [0,98; 4,47] 0,0553 1,19 [0,99; 1,43] 0,0568 13,27 [-0,03; 26,57] 0,0506
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	102 (83,6)	117	85 (72,6)	1,92 [1,02; 3,62] 0,0438 1,14 [1,00; 1,31] 0,0557 10,55 [0,09; 21,00] 0,0480
Gesamtrate schwere UE					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	1 (2,4)	39	0 (0,0)	6,88 [0,14; 347,65] 0,3352 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	6 (7,5)	78	2 (2,6)	3,08 [0,59; 15,96] 0,1785 2,92 [0,60; 14,23] 0,1821 4,94 [-1,87; 11,74] 0,1540
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	7 (5,7)	117	2 (1,7)	3,58 [0,72; 17,84] 0,1192 3,38 [0,71; 15,99] 0,1238 4,73 [-2,01; 11,47] 0,1681
Gesamtrate SUE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	1 (2,4)	39	1 (2,6)	0,93 [0,05; 16,03] 0,9578 0,93 [0,06; 14,97] 0,9578 -0,18 [-7,06; 6,69] 0,9579
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	5 (6,3)	78	1 (1,3)	5,13 [0,58; 45,75] 0,1417 4,87 [0,57; 41,47] 0,1459 4,97 [-0,94; 10,88] 0,0987

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	6 (4,9)	117	2 (1,7)	2,99 [0,59; 15,27] 0,1867 2,90 [0,59; 14,19] 0,1876 3,16 [-1,61; 7,93] 0,1926
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet. b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis					

Die Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der schweren UE und SUE sind konsistent mit der Hauptanalyse und weisen keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen in den Studienteilen A und B sowie in der gepoolten Population auf. Für die Gesamtrate der UE zeigt sich in der Sensitivitätsanalyse der gepoolten Population ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab in der Odds Ratio und der Risikodifferenz.

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund

Tabelle 4-68: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 122	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 117
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)
Oraler Herpes n (%)		
n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)
Brustkrebs		
n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
n (%)	2 (1,6)	0 (0,0)
Arthralgie		
n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 122	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 117
Hypermobilitätssyndrom		
n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)
Myalgie		
n (%)	1 (0,8)	0 (0,0)
Untersuchungen		
n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)
Leberenzym erhöht		
n (%)	0 (0)	1 (0,9)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; SOC: System-Organ-Klasse		

Insgesamt brachen 2 Patienten im Placebo- und 3 Patienten im Dupilumab-Arm die Therapie aufgrund von UE ab. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-66). Die UE, die zum Abbruch führten, sind in Tabelle 4-68 dargestellt.

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

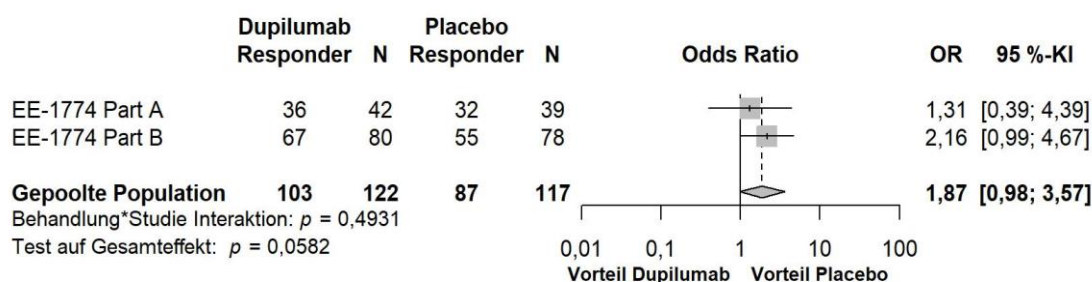


Abbildung 4-96: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

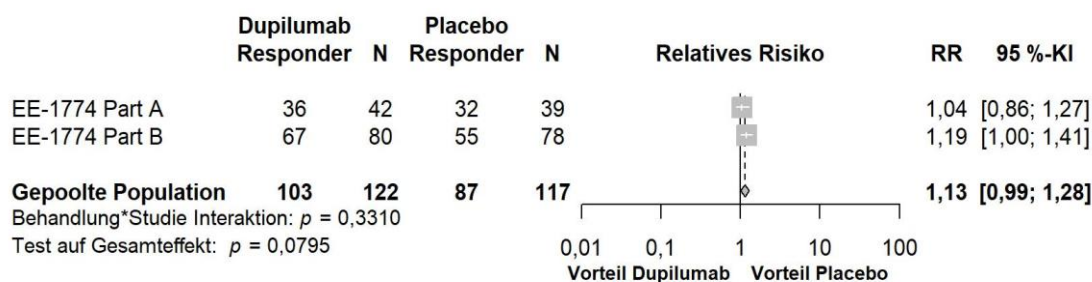


Abbildung 4-97: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

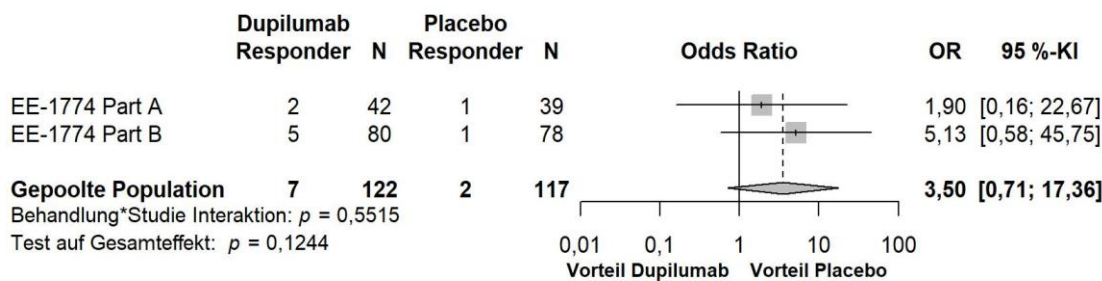


Abbildung 4-98: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

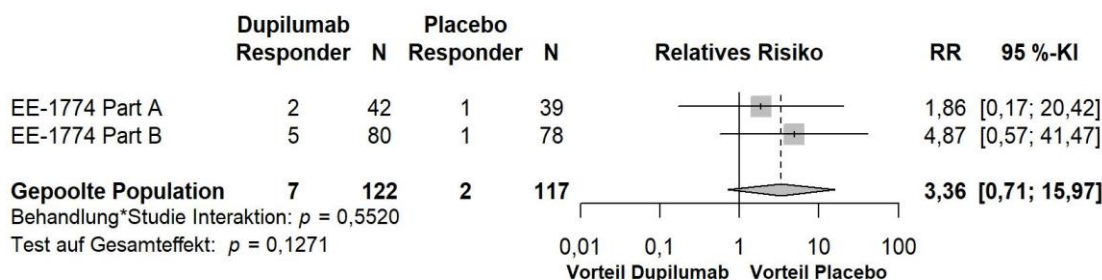


Abbildung 4-99: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

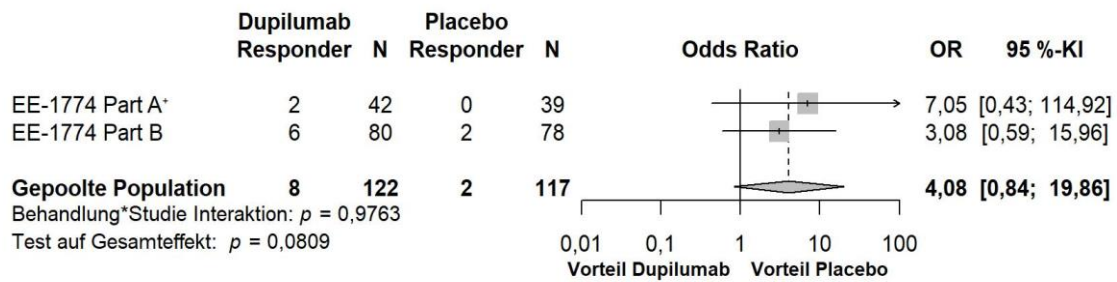


Abbildung 4-100: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, +: Peto Odds Ratio)

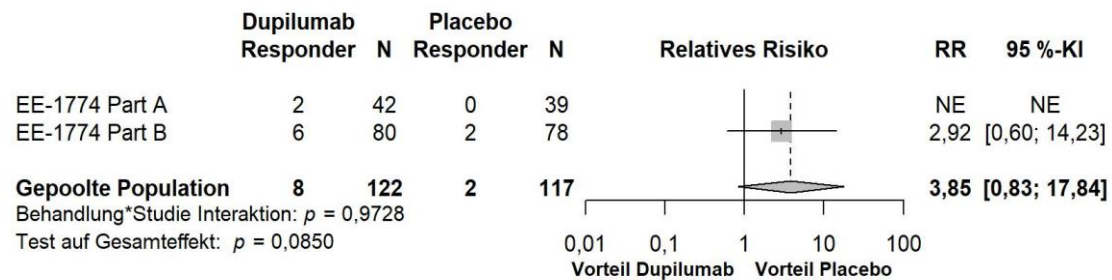


Abbildung 4-101: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

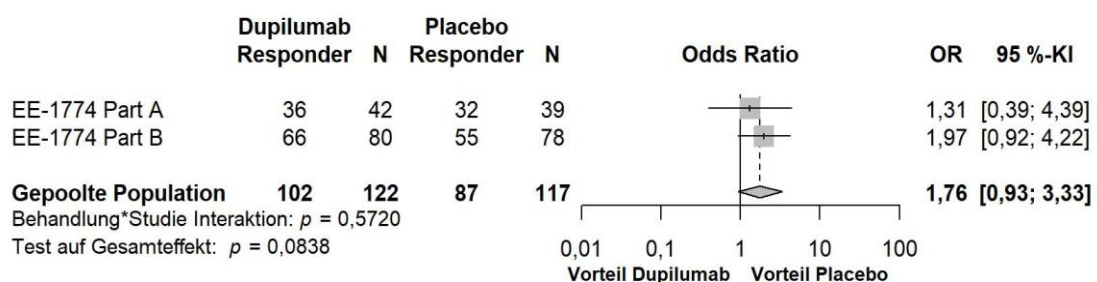


Abbildung 4-102: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

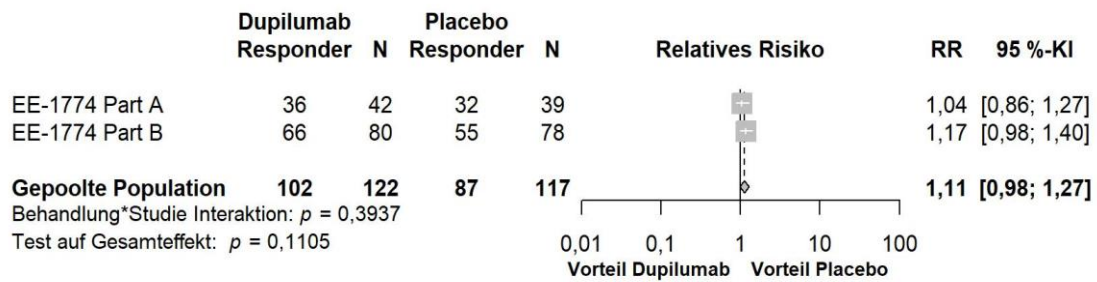


Abbildung 4-103: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

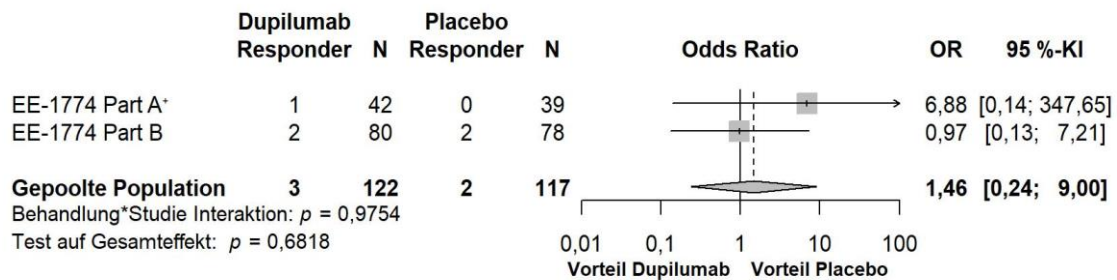


Abbildung 4-104: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, +: Peto Odds Ratio)

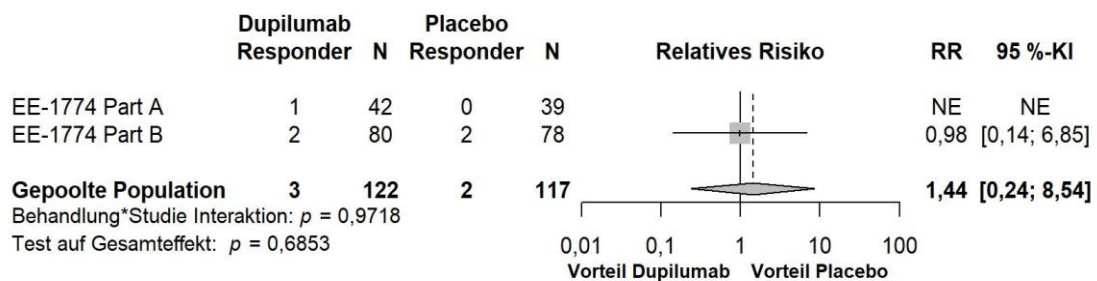


Abbildung 4-105: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund von UE in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

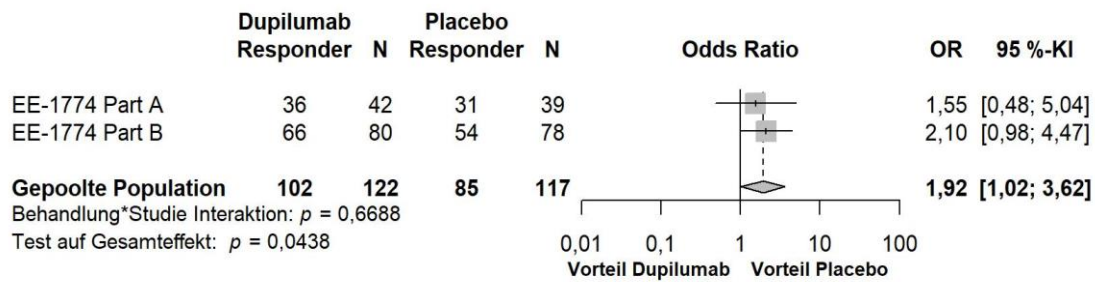


Abbildung 4-106: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

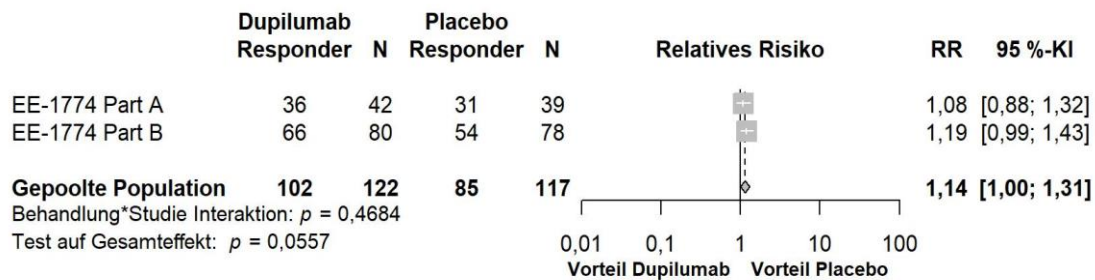


Abbildung 4-107: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

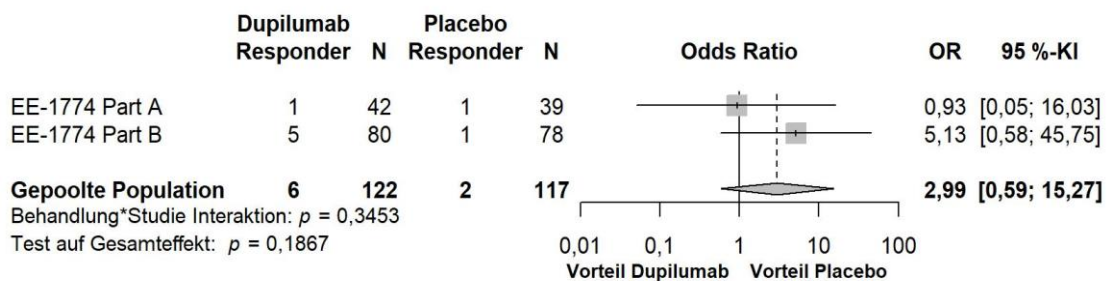


Abbildung 4-108: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

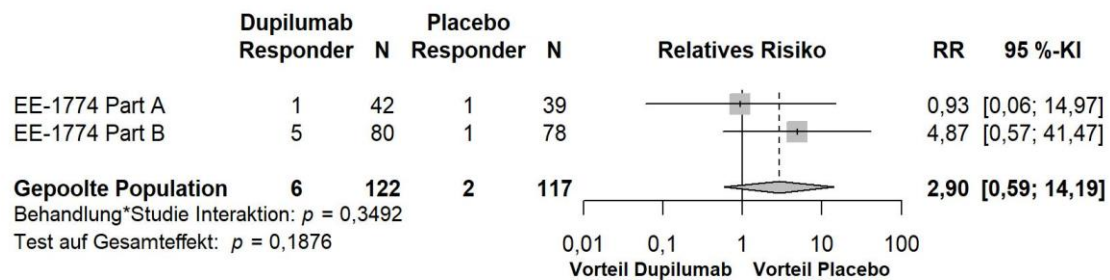


Abbildung 4-109: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

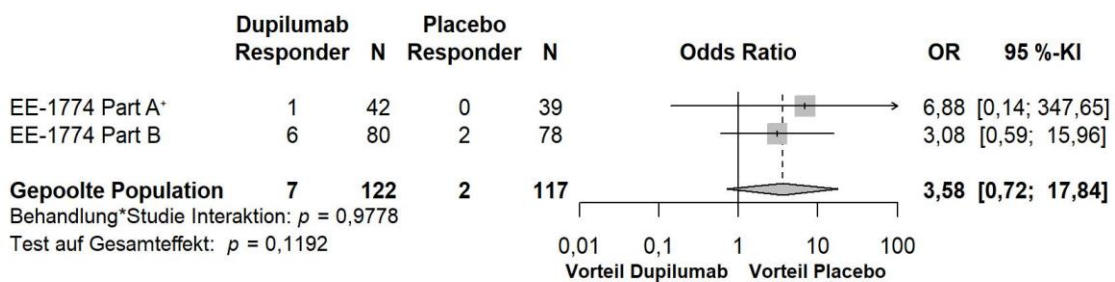


Abbildung 4-110: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, +: Peto Odds Ratio)

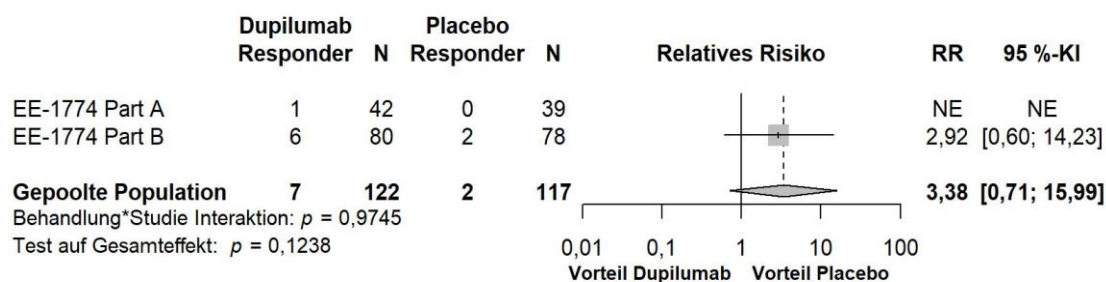


Abbildung 4-111: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab vs. Placebo (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die Gesamtraten der UE, SUE, schweren UE und nicht-schweren UE zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-96 bis Abbildung 4-103). Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Für die Therapieabbrüche aufgrund von UE weisen die Studienteile A und B beim Peto Odds Ratio hingegen entgegengerichtete Effektschätzer auf (Abbildung 4-104). Das relative Risiko konnte für Studienteil A nicht berechnet werden (Abbildung 4-105). Für die Studienteile A und B sowie für die gepoolte Population liegt jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Die IPD-Meta-Analyse der Sensitivitätsanalyse der Studienteile A und B für die Gesamtraten der UE, der schweren UE sowie der schwerwiegenden UE unter Nicht-Berücksichtigung der erkrankungsspezifischen Ereignisse zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-106, Abbildung 4-107, Abbildung 4-110 und Abbildung 4-111). Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von Dupilumab. Für die Gesamtrate der schweren UE unter Nicht-Berücksichtigung der erkrankungsspezifischen Ereignisse zeigt sich bei entgegengerichteten Effektschätzern ebenfalls kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der gepoolten Population (Abbildung 4-108 und Abbildung 4-109).

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.2 UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

Im Folgenden werden unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, dargestellt. Es werden solche Ereignisse gezeigt, die in mindestens einem Studienteil (A oder B) bzw. in der gepoolten Population bei mindestens 10 % der Patienten eines Studienarms auftraten.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	9 (21,4)	39	13 (33,3)	0,55 [0,20; 1,50] 0,2352 0,64 [0,31; 1,35] 0,2388 -11,90 [-31,52; 7,71] 0,2305
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	17 (21,3)	78	20 (25,6)	0,78 [0,37; 1,65] 0,5161 0,83 [0,47; 1,47] 0,5166 -4,39 [-17,69; 8,91] 0,5154
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	26 (21,3)	117	33 (28,2)	0,69 [0,38; 1,25] 0,2159 0,75 [0,48; 1,18] 0,2120 -6,78 [-17,75; 4,19] 0,2247
Diarrhö					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	1 (1,3)	78	8 (10,3)	0,11 [0,01; 0,92] 0,0420 0,12 [0,02; 0,97] 0,0465 -9,01 [-16,22; -1,79] 0,0148
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	8 (20,5)	0,10 [0,02; 0,44] 0,0021 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	5 (6,3)	78	10 (12,8)	0,45 [0,15; 1,41] 0,1692 0,49 [0,17; 1,37] 0,1724 -6,57 [-15,76; 2,62] 0,1599
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	5 (4,1)	117	18 (15,4)	0,23 [0,08; 0,66] 0,0061 0,27 [0,10; 0,70] 0,0071 -13,10 [-23,26; -2,94] 0,0118

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Ausschlag					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	4 (10,3)	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344 NE NE
Atopische Dermatitis					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	4 (10,3)	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344 NE NE
Erkrankungen des Nervensystems					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	6 (14,3)	39	8 (20,5)	0,65 [0,20; 2,10] 0,4632 0,70 [0,26; 1,85] 0,4644 -6,23 [-22,99; 10,54] 0,4620
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	8 (10,0)	78	13 (16,7)	0,56 [0,21; 1,44] 0,2234 0,60 [0,26; 1,38] 0,2260 -6,67 [-17,31; 3,98] 0,2180
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	14 (11,5)	117	21 (17,9)	0,59 [0,28; 1,23] 0,1580 0,64 [0,34; 1,20] 0,1613 -6,54 [-15,48; 2,40] 0,1511
Kopfschmerzen					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	2 (4,8)	39	4 (10,3)	0,44 [0,07; 2,61] 0,3592 0,46 [0,09; 2,46] 0,3621 -5,49 [-17,17; 6,18] 0,3517
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	6 (7,5)	78	9 (11,5)	0,62 [0,21; 1,85] 0,3912 0,65 [0,24; 1,75] 0,3926 -4,04 [-13,25; 5,18] 0,3879
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	8 (6,6)	117	13 (11,1)	0,56 [0,22; 1,42] 0,2219 0,59 [0,25; 1,38] 0,2248 -4,61 [-11,78; 2,56] 0,2067

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

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	17 (40,5)	39	16 (41,0)	0,98 [0,40; 2,41] 0,9600 0,99 [0,58; 1,68] 0,9600 -0,55 [-22,30; 21,20] 0,9600
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	34 (42,5)	78	31 (39,7)	1,12 [0,59; 2,12] 0,7253 1,07 [0,73; 1,56] 0,7255 2,76 [-12,70; 18,22] 0,7252
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	51 (41,8)	117	47 (40,2)	1,07 [0,64; 1,80] 0,7973 1,04 [0,77; 1,41] 0,7967 1,63 [-10,90; 14,17] 0,7975
Erythem an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	4 (9,5)	39	6 (15,4)	0,58 [0,15; 2,28] 0,4293 0,62 [0,19; 2,07] 0,4311 -5,86 [-20,47; 8,75] 0,4271
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	8 (10,0)	78	9 (11,5)	0,85 [0,31; 2,35] 0,7556 0,87 [0,35; 2,15] 0,7557 -1,54 [-11,28; 8,21] 0,7556
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	12 (9,8)	117	15 (12,8)	0,74 [0,33; 1,66] 0,4654 0,76 [0,37; 1,57] 0,4635 -2,90 [-10,99; 5,19] 0,4807
Reaktion an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	8 (19,0)	39	5 (12,8)	1,60 [0,47; 5,49] 0,4503 1,49 [0,52; 4,22] 0,4530 6,23 [-9,87; 22,32] 0,4435
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	16 (20,0)	78	16 (20,5)	0,97 [0,44; 2,12] 0,9362 0,97 [0,52; 1,82] 0,9362 -0,51 [-13,15; 12,12] 0,9362
Gepoolte Population					

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

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
24 Wochen	122	24 (19,7)	117	21 (17,9)	1,12 [0,58; 2,16] 0,7266 1,09 [0,64; 1,86] 0,7387 2,07 [-7,87; 12,00] 0,6822
Schwellung an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	5 (11,9)	39	1 (2,6)	5,14 [0,55; 47,68] 0,1479 4,64 [0,55; 39,27] 0,1563 9,34 [-1,81; 20,49] 0,0994
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	10 (12,5)	78	2 (2,6)	5,43 [1,14; 25,95] 0,0343 4,87 [1,09; 21,79] 0,0383 9,94 [1,82; 18,05] 0,0167
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	15 (12,3)	117	3 (2,6)	5,33 [1,49; 19,05] 0,0103 4,80 [1,42; 16,24] 0,0120 9,73 [3,20; 16,26] 0,0036
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	15 (35,7)	39	11 (28,2)	1,41 [0,54; 3,68] 0,4724 1,27 [0,66; 2,44] 0,4750 7,51 [-13,04; 28,06] 0,4692
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	24 (30,0)	78	18 (23,1)	1,43 [0,70; 2,93] 0,3273 1,30 [0,77; 2,21] 0,3294 6,92 [-6,91; 20,75] 0,3242
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	39 (32,0)	117	29 (24,8)	1,42 [0,80; 2,52] 0,2239 1,29 [0,85; 1,94] 0,2268 7,11 [-4,31; 18,52] 0,2212
Nasopharyngitis					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	5 (11,9)	39	4 (10,3)	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143 1,16 [0,33; 4,09] 0,8144 1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136

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

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	5 (11,9)	39	4 (10,3)	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143 1,16 [0,33; 4,09] 0,8144 1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136
Untersuchungen					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	3 (7,1)	39	4 (10,3)	0,67 [0,14; 3,30] 0,6214 0,70 [0,16; 2,98] 0,6219 -3,11 [-15,61; 9,38] 0,6212
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	8 (19,0)	39	5 (12,8)	1,60 [0,47; 5,49] 0,4503 1,49 [0,52; 4,22] 0,4530 6,23 [-9,87; 22,32] 0,4435
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	8 (10,0)	78	14 (17,9)	0,51 [0,20; 1,30] 0,1561 0,56 [0,25; 1,26] 0,1593 -7,95 [-18,79; 2,89] 0,1496
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	16 (13,1)	117	19 (16,2)	0,78 [0,38; 1,60] 0,4926 0,81 [0,44; 1,50] 0,5041 -3,63 [-12,75; 5,48] 0,4331
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und in der gepoolten Population zusätzlich der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet. b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse					

Für die in Tabelle 4-69 dargestellten UE nach SOC und PT zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Dupilumab für die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen, Untersuchungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des*

Mediastinums sowie für die PT *Kopfschmerzen*, *Nasopharyngitis*, *Erythem an der Injektionsstelle* und *Reaktion an der Injektionsstelle*.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dupilumab ergeben sich für das PT *Diarrhö* in Studienteil B und für das SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* in Studienteil A und in der gepoolten Population (Tabelle 4-69). Für die PT *Ausschlag* und *Atopische Dermatitis* zeigt sich beim Peto Odds Ratio in Studienteil A ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab zeigt sich dagegen für das PT *Schwellung an der Injektionsstelle* für Studienteil B und die gepoolte Population.

In der Studie EE-1774 Teil A konnten das Relative Risiko und die Risikodifferenz sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle für das SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* sowie für die PT *Atopische Dermatitis* und *Ausschlag* nicht berechnet werden. Grund dafür sind leere Zellen innerhalb der Kontingenztabelle.

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.

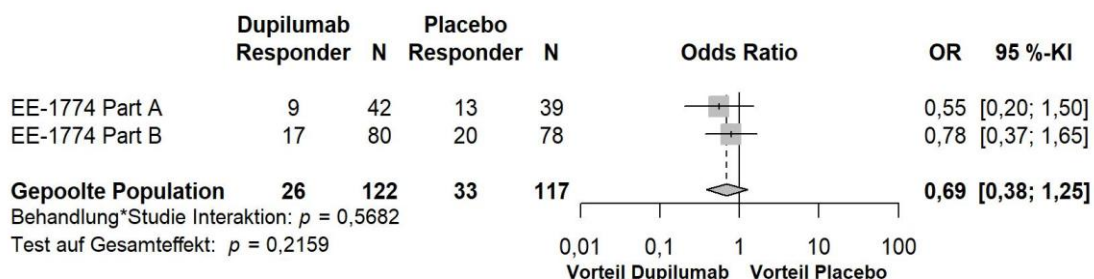


Abbildung 4-112: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

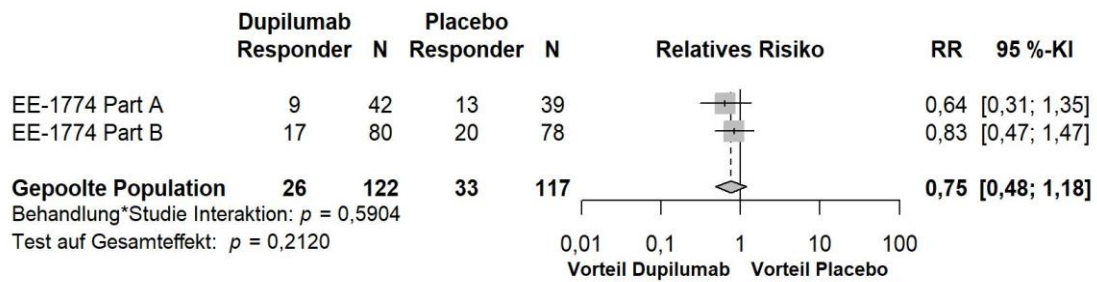


Abbildung 4-113: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

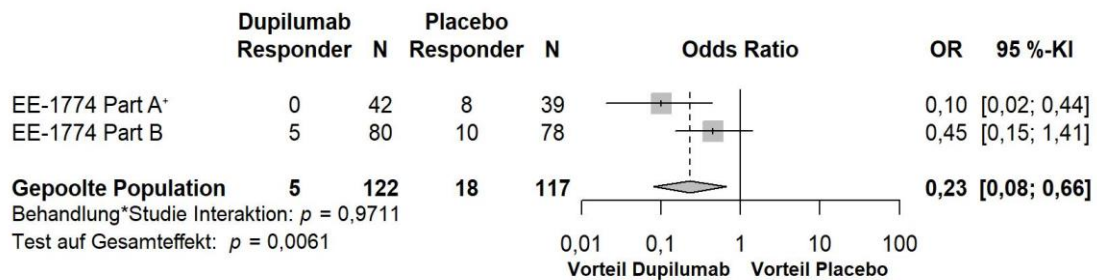


Abbildung 4-114: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, †: Peto Odds Ratio)

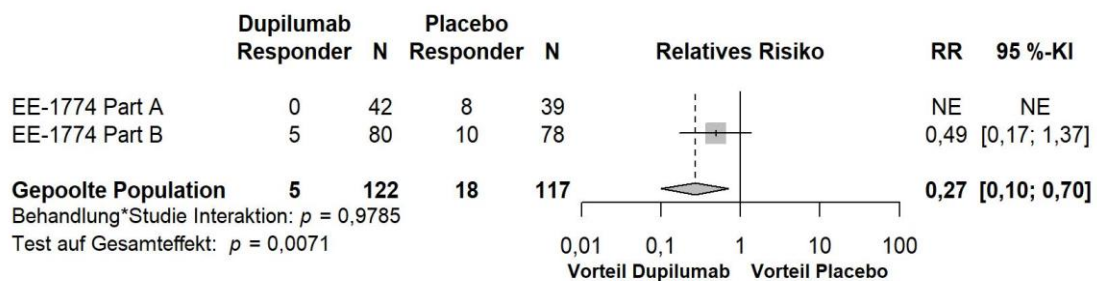


Abbildung 4-115: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

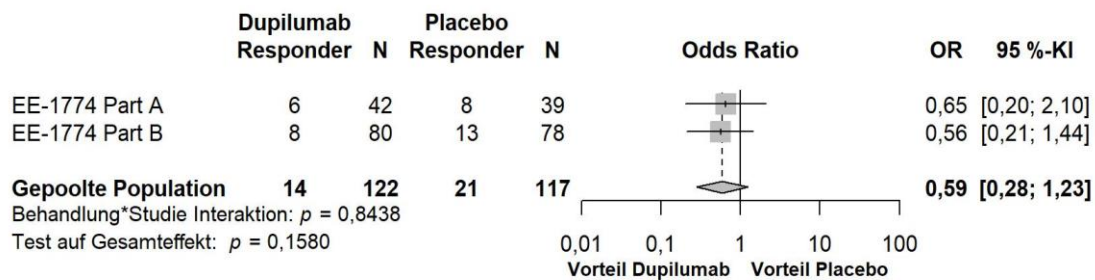


Abbildung 4-116: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

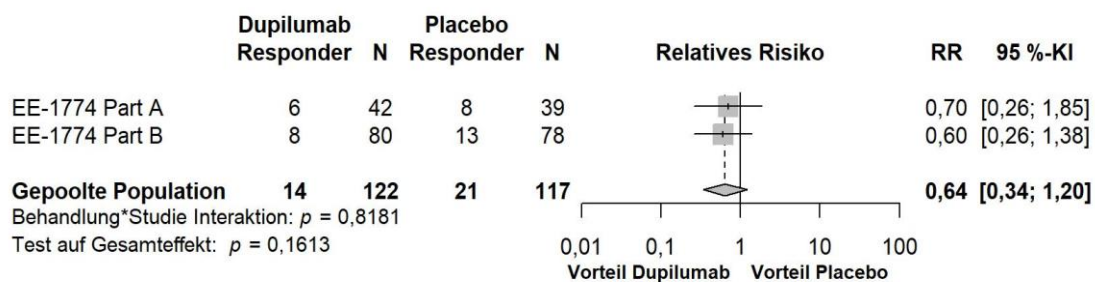


Abbildung 4-117: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

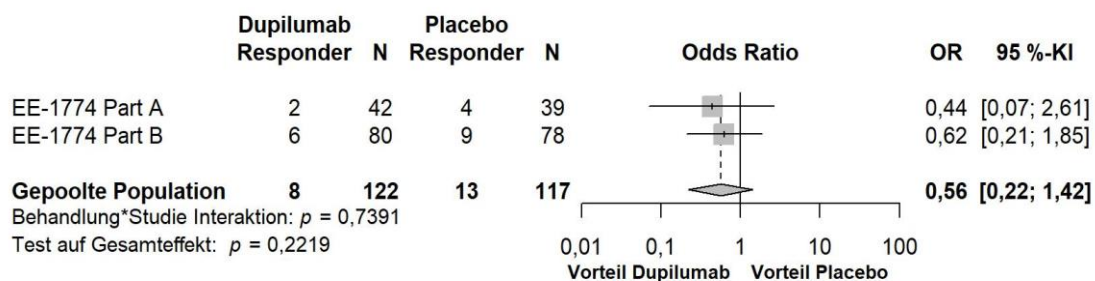


Abbildung 4-118: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Kopfschmerzen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

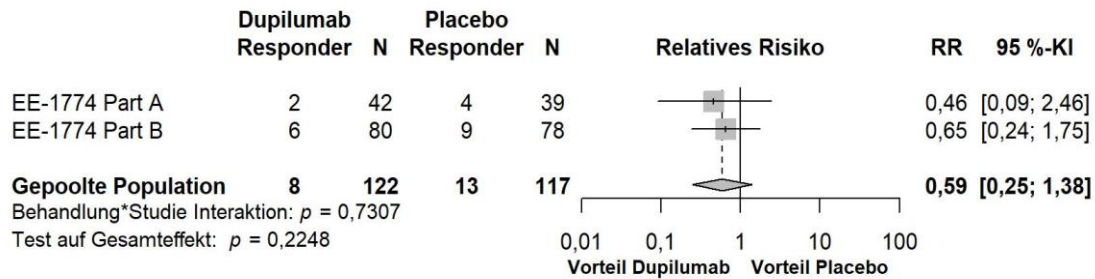


Abbildung 4-119: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Kopfschmerzen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

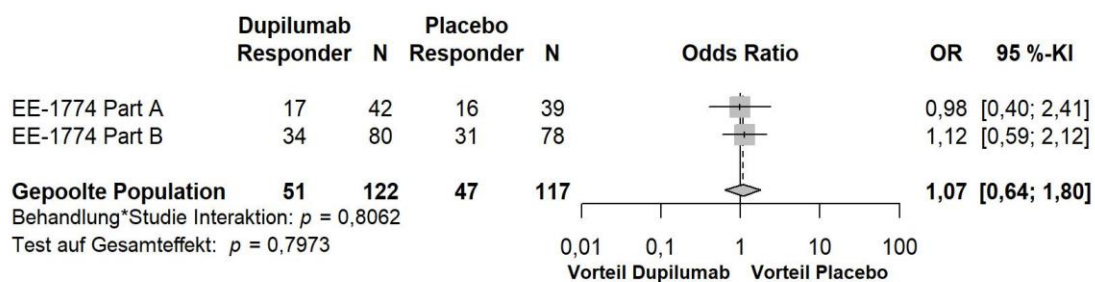


Abbildung 4-120: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

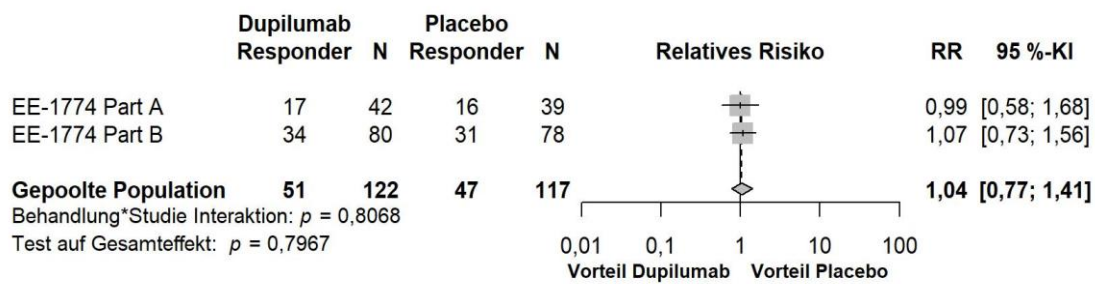


Abbildung 4-121: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

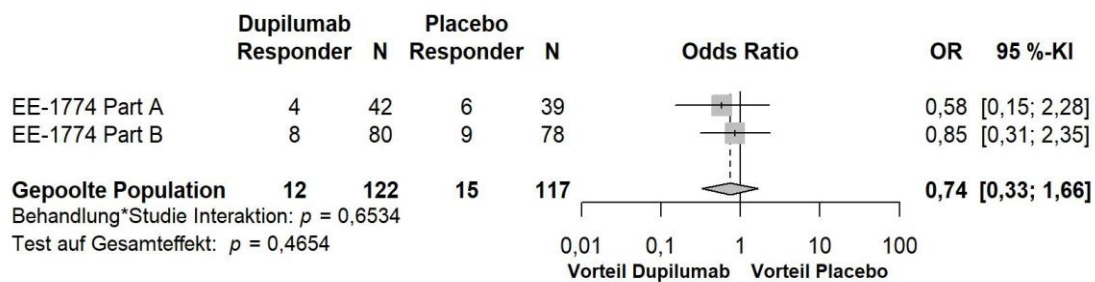


Abbildung 4-122: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Erythem an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

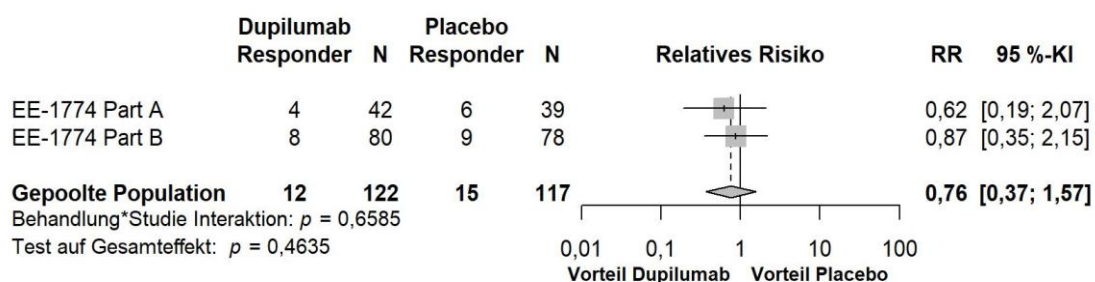


Abbildung 4-123: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Erythem an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

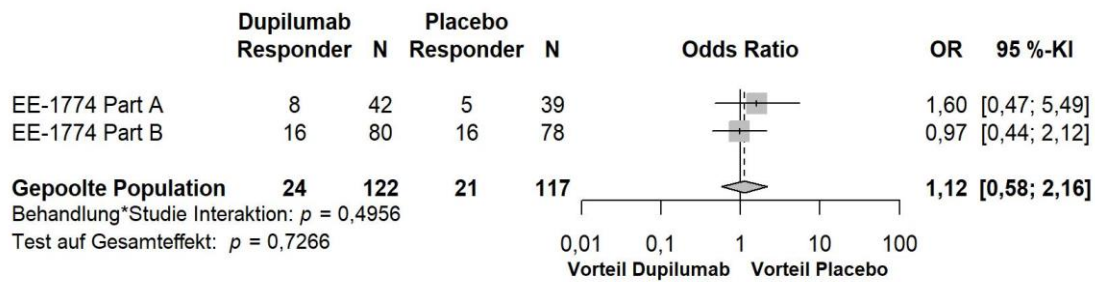


Abbildung 4-124: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Reaktion an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

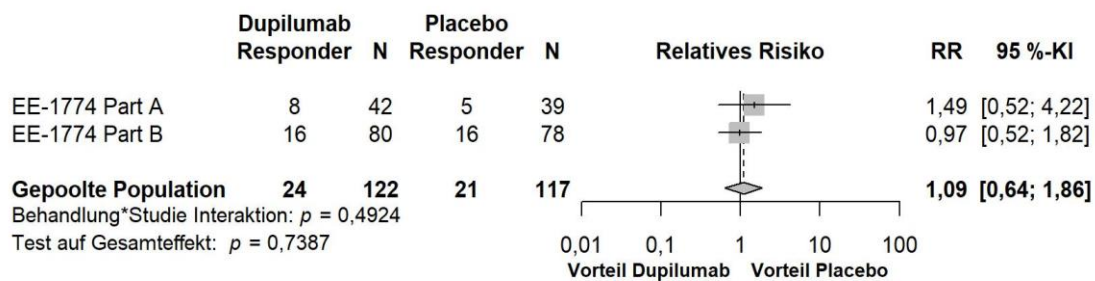


Abbildung 4-125: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Reaktion an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

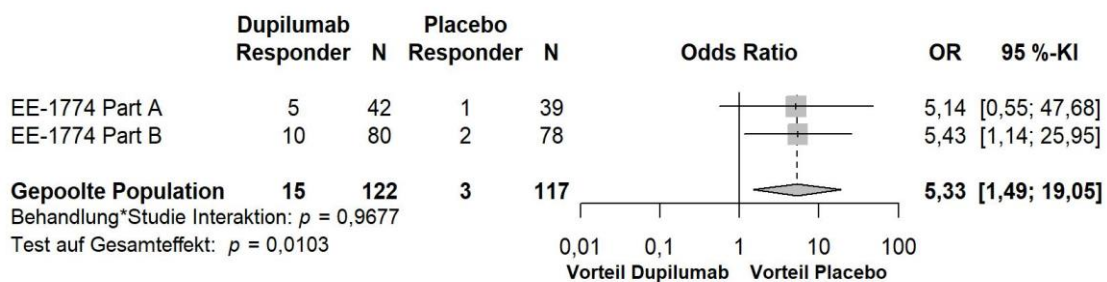


Abbildung 4-126: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Schwellung an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

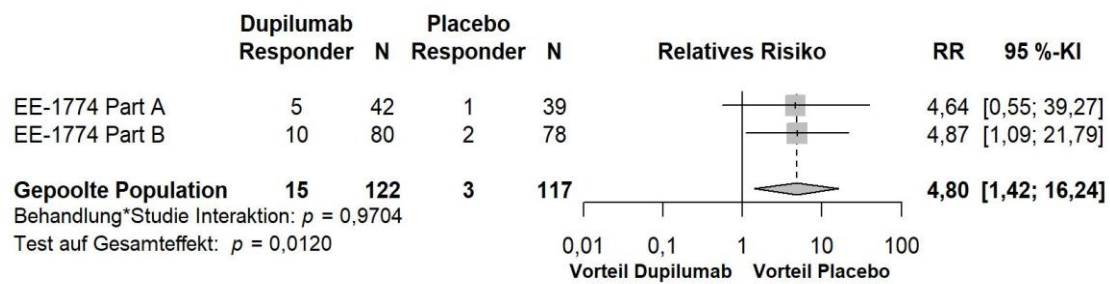


Abbildung 4-127: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Schwellung an der Injektionsstelle in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

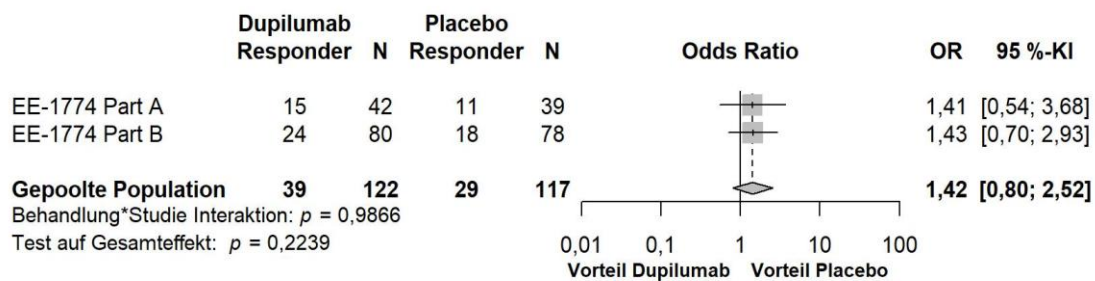


Abbildung 4-128: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

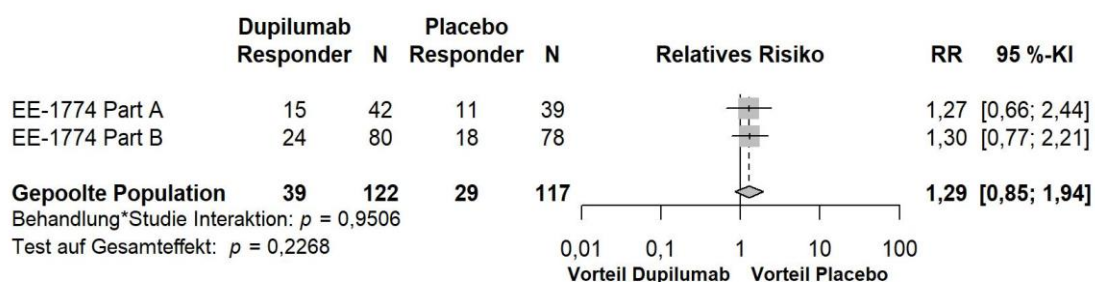


Abbildung 4-129: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

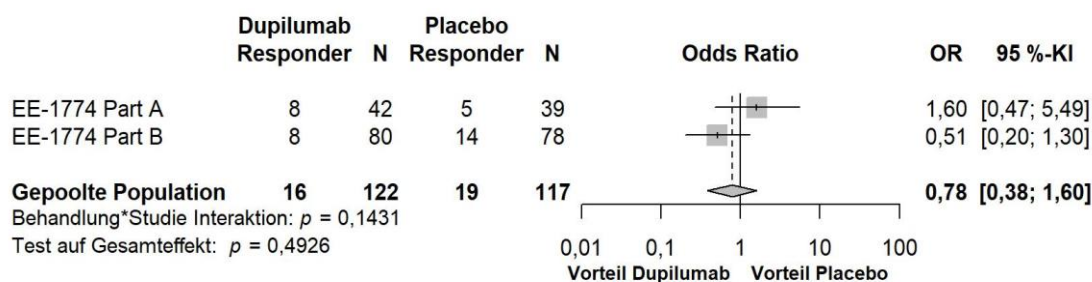


Abbildung 4-130: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

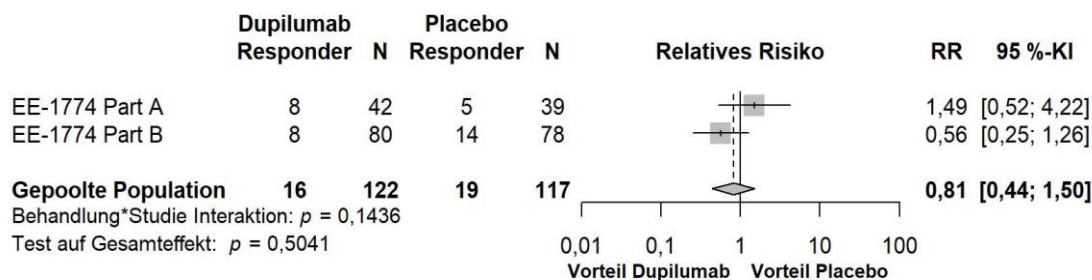


Abbildung 4-131: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse zeigt für die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen des Nervensystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen* sowie für die PT *Diarrhö, Erythem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen* bei gleichgerichteten Effektschätzern eine homogene Datenlage. Für die SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* und für das PT *Reaktion an der Injektionsstelle* zeigt die IPD-Meta-Analyse bei entgegengerichteten Effektschätzern eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-112 bis Abbildung 4-131). Für die SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* und *Untersuchungen* sowie für die PT *Atopische Dermatitis, Ausschlag* und *Nasopharyngitis* traten die UE nur in Studienteil A bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auf, sodass keine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde.

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B ergibt für die SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Erkrankungen des Nervensystems, allgemeine Erkrankungen und Be-*

schwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie für *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* weder einen Vor- noch einen Nachteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Für das *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Für das *PT Schwellung an der Injektionsstelle* zeigt sich in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.3 Jegliche UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Schmerzen an der Injektionsstelle					
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	11 (9,0)	117	7 (6,0)	1,55 [0,58; 4,18] 0,3809 1,50 [0,60; 3,76] 0,3836 3,10 [-3,55; 9,75] 0,3599
Diarrhö					
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	3 (2,5)	117	10 (8,5)	0,27 [0,07; 1,01] 0,0525 0,29 [0,08; 1,02] 0,0545 -6,58 [-12,36; -0,79] 0,0260
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für das *PT Schmerzen an der Injektionsstelle* zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Dupilumab für die gepoolte Population. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dupilumab ergeben sich für das *PT Diarrhö* für die Risikodifferenz der gepoolten 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.

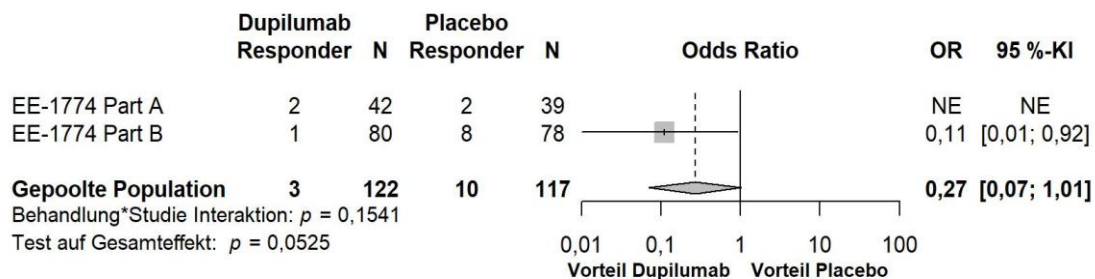


Abbildung 4-132: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Diarrhö in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

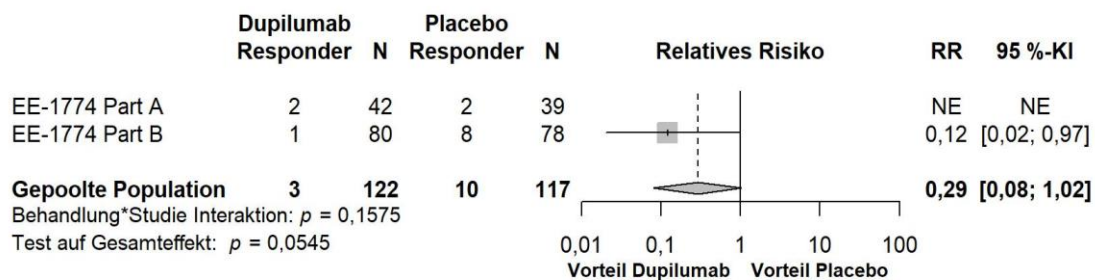


Abbildung 4-133: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Diarrhö in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Für die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für das PT *Schmerzen an der Injektionsstelle* zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Dupilumab. Da nur UE nach SOC und PT dargestellt werden, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, wird für das PT *Schmerzen an der Injektionsstelle* nur die IPD-Meta-Analyse dargestellt. Für das PT *Diarrhö* zeigt sich in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab in der Risiko-

differenz. Die Ergebnisse von Studienteil B sind in Tabelle 4-69 dargestellt, da das UE in diesem Studienteil bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.4 Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten)

In den Studienteilen A und B traten keine schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auf.

4.3.1.3.1.9.5 Schwerwiegende UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten)

In den Studienteilen A und B traten keine schwerwiegenden UE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auf.

4.3.1.3.1.9.6 UE von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher, schwerer und nicht-schwerer UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Jegliche UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	2 (4,8)	39	0 (0,0)	7,05 [0,43; 114,92] 0,1703 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	5 (6,3)	78	3 (3,8)	1,67 [0,38; 7,31] 0,4959 1,62 [0,40; 6,64] 0,4968 2,40 [-4,46; 9,27] 0,4899
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	7 (5,7)	117	3 (2,6)	2,34 [0,58; 9,35] 0,2290 2,24 [0,59; 8,49] 0,2348 3,67 [-3,31; 10,66] 0,3014
Schwere UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	0 (0,0)	NE

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	80	0 (0,0)	78	1 (1,3)	0,13 [0,00; 6,65] 0,3112 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	0 (0,0)	117	1 (0,9)	0,13 [0,00; 6,54] 0,3072 NE NE
Nicht-schwere UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	2 (4,8)	39	0 (0,0)	7,05 [0,43; 114,92] 0,1703 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	5 (6,3)	78	2 (2,6)	2,53 [0,47; 13,64] 0,2771 2,44 [0,48; 12,35] 0,2797 3,69 [-2,72; 10,09] 0,2577
Gepoolte Population					
24 Wochen	122	7 (5,7)	117	2 (1,7)	3,53 [0,71; 17,53] 0,1222 3,36 [0,71; 15,96] 0,1264 4,23 [-2,25; 10,71] 0,1995
Einzelne UESI differenziert nach Schweregrad					
Jegliche UESI: Arthralgie					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	2 (4,8)	39	0 (0,0)	7,05 [0,43; 114,92] 0,1703 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	1 (1,3)	78	1 (1,3)	0,97 [0,06; 16,21] 0,9856 0,98 [0,06; 15,65] 0,9856 -0,03 [-3,55; 3,48] 0,9857
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	3 (2,5)	117	1 (0,9)	2,64 [0,37; 18,99] 0,3348 2,87 [0,30; 27,49] 0,3585 1,55 [-3,31; 6,41] 0,5306

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Schwere UESI: Arthralgie					
Es traten keine Ereignisse auf.					
Nicht schwere UESI: Arthralgie					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	42	2 (4,8)	39	0 (0,0)	7,05 [0,43; 114,92] 0,1703 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	1 (1,3)	78	1 (1,3)	0,97 [0,06; 16,21] 0,9856 0,98 [0,06; 15,65] 0,9856 -0,03 [-3,55; 3,48] 0,9857
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	3 (2,5)	117	1 (0,9)	2,64 [0,37; 18,99] 0,3348 2,87 [0,30; 27,49] 0,3585 1,55 [-3,31; 6,41] 0,5306
Jegliche UESI: Herpes simplex Infektion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	3 (3,8)	78	1 (1,3)	3,00 [0,30; 30,01] 0,3475 2,92 [0,31; 28,01] 0,3495 2,47 [-2,42; 7,36] 0,3206
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	3 (2,5)	117	1 (0,9)	2,64 [0,37; 18,99] 0,3348 2,93 [0,31; 27,84] 0,3490 1,87 [-2,86; 6,59] 0,4377
Schwere UESI: Herpes simplex Infektion					
Es traten keine Ereignisse auf.					
Nicht schwere UESI: Herpes simplex Infektion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	0 (0,0)	NE

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	3 (3,8)	78	1 (1,3)	3,00 [0,30; 30,01] 0,3475 2,92 [0,31; 28,01] 0,3495 2,47 [-2,42; 7,36] 0,3206
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	3 (2,5)	117	1 (0,9)	2,64 [0,37; 18,99] 0,3348 2,93 [0,31; 27,84] 0,3490 1,87 [-2,86; 6,59] 0,4377
Jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	80	1 (1,3)	78	1 (1,3)	0,97 [0,06; 16,21] 0,9856 0,98 [0,06; 15,65] 0,9856 -0,03 [-3,55; 3,48] 0,9857
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	1 (0,8)	117	1 (0,9)	0,96 [0,06; 15,43] 0,9763 0,97 [0,06; 15,53] 0,9856 -0,02 [-3,53; 3,48] 0,9905
Schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	80	0 (0,0)	78	1 (1,3)	0,13 [0,00; 6,65] 0,3112 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	0 (0,0)	117	1 (0,9)	0,13 [0,00; 6,54] 0,3072 NE NE

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Nicht schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	42	0 (0,0)	39	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	80	1 (1,3)	78	0 (0,0)	7,21 [0,14; 363,30] 0,3234 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	122	1 (0,8)	117	0 (0,0)	7,09 [0,14; 357,4] 0,3274 NE NE
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet. b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: System-Organ-Klasse; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

In den Studienteilen A und B sowie in der gepoolten Population traten nur wenige und keine statistisch signifikanten Ereignisse in den jeweiligen UESI-Kategorien auf. Für Dupilumab zeigt sich daher weder ein Vor- noch ein Nachteil in den betrachteten UESI-Kategorien. Schwerwiegende UESI traten in den Studienteilen A und B nicht 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.

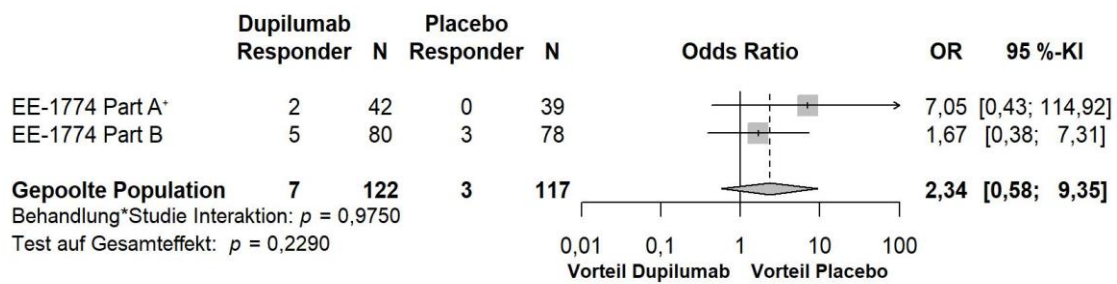


Abbildung 4-134: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

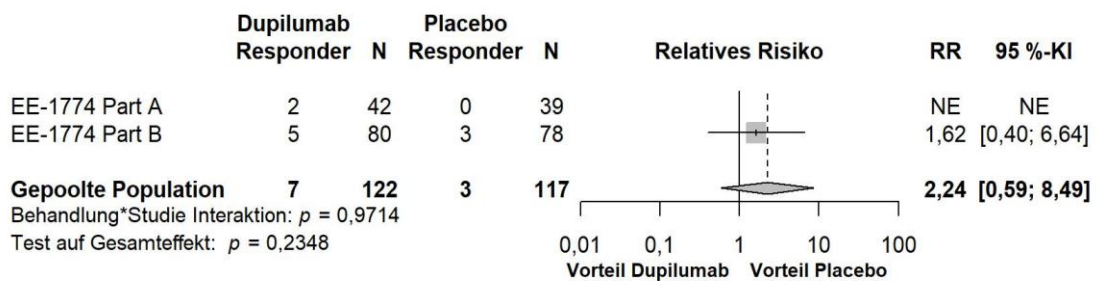


Abbildung 4-135: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

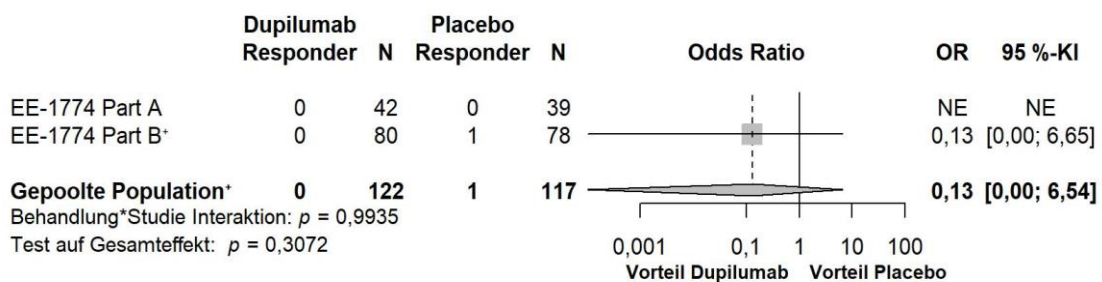


Abbildung 4-136: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio; *: Peto Odds Ratio)

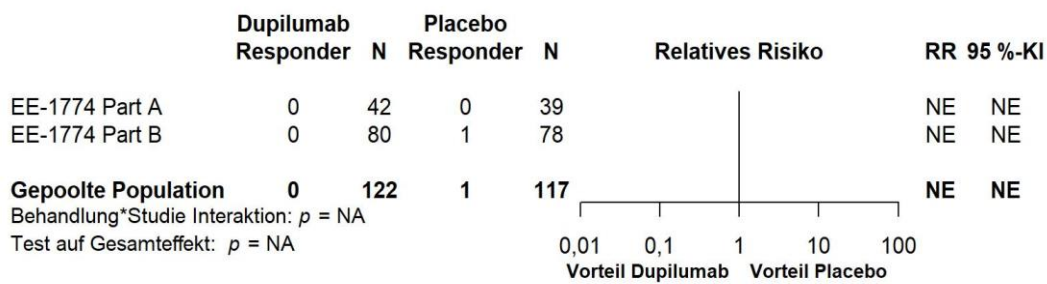


Abbildung 4-137: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24 Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

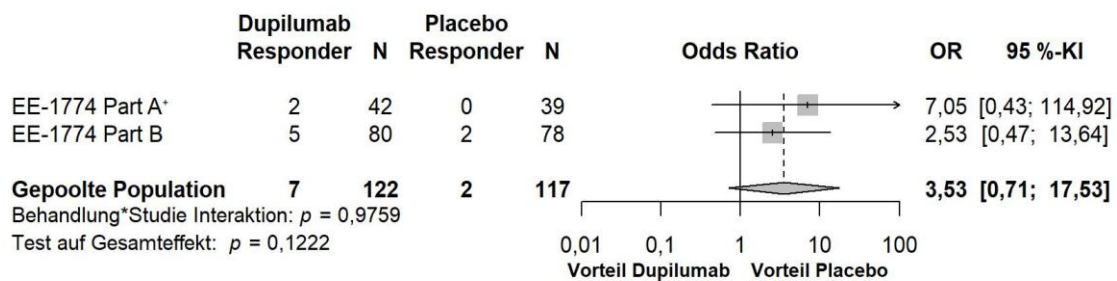


Abbildung 4-138: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, †: Peto Odds Ratio)

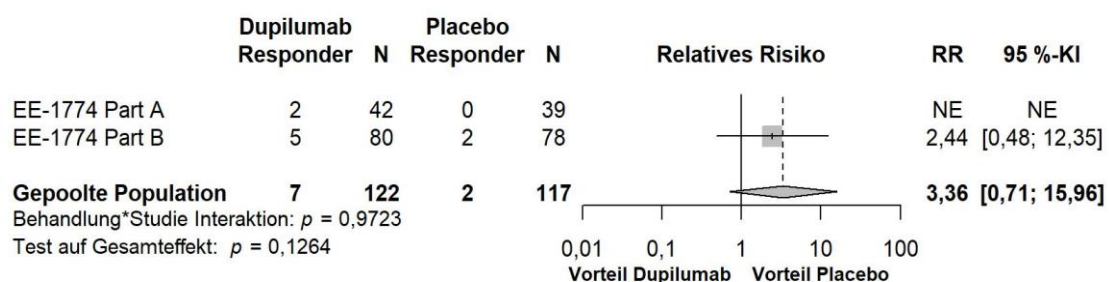


Abbildung 4-139: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Gesamtrate in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

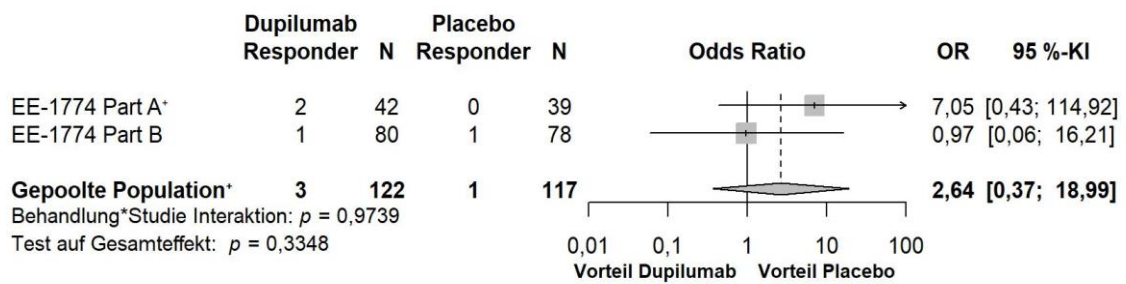


Abbildung 4-140: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, +: Peto Odds Ratio)

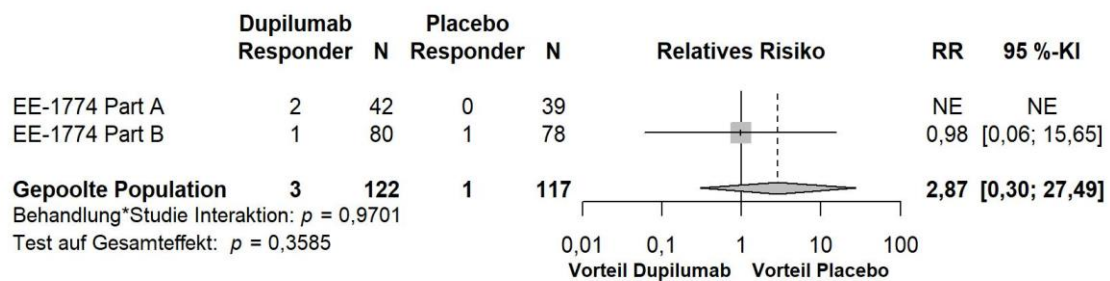


Abbildung 4-141: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

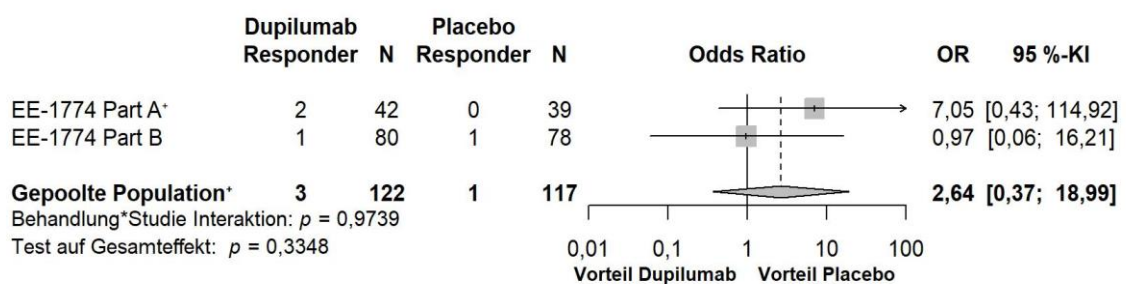


Abbildung 4-142: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, +: Peto Odds Ratio)

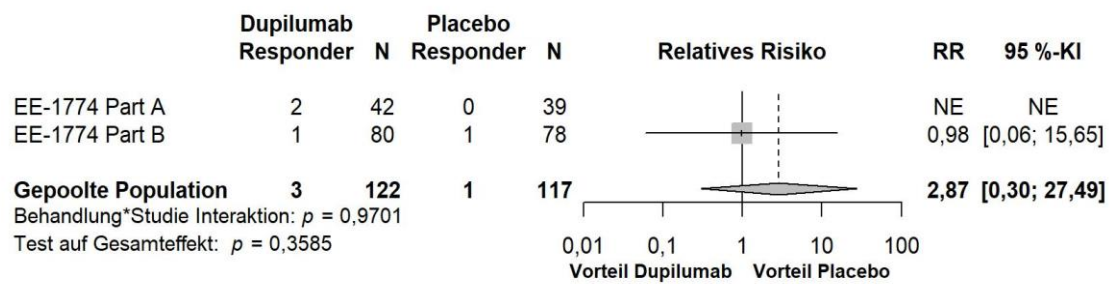


Abbildung 4-143: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Arthralgie in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

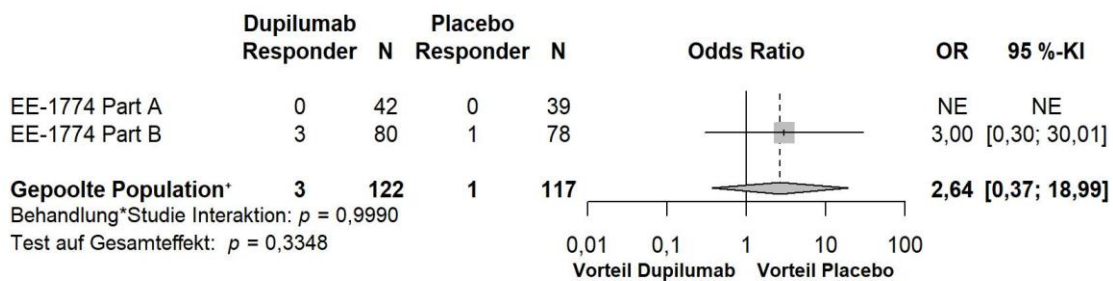


Abbildung 4-144: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

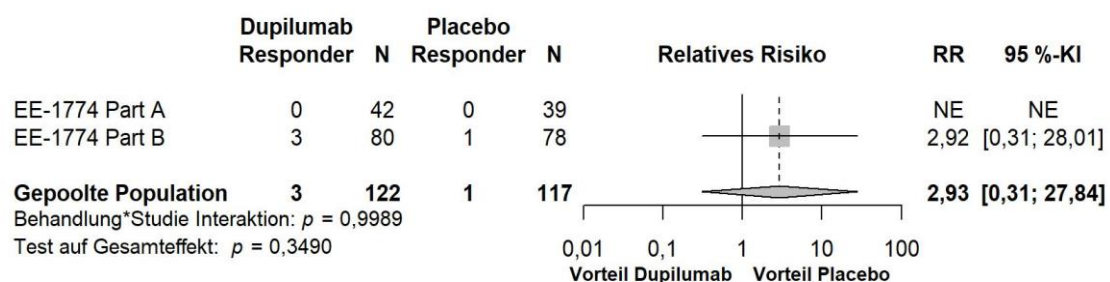


Abbildung 4-145: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

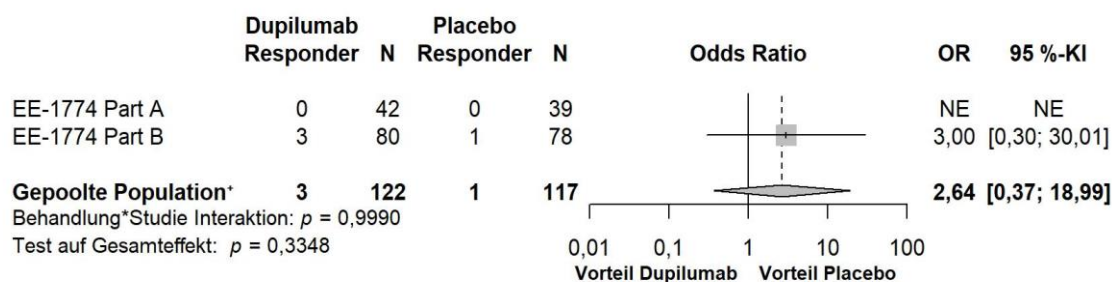


Abbildung 4-146: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺: Peto Odds Ratio)

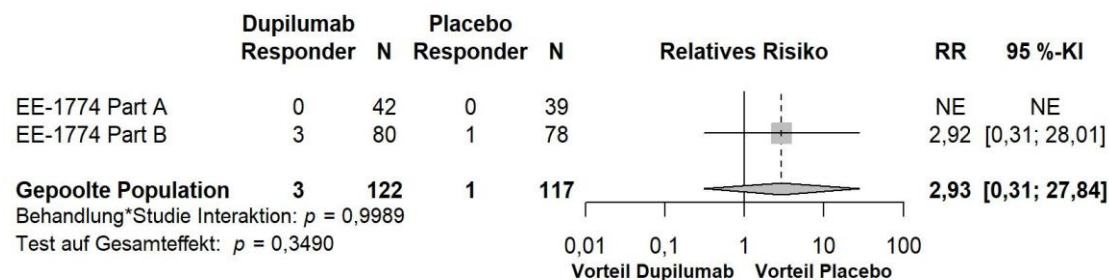


Abbildung 4-147: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Herpes simplex Infektion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

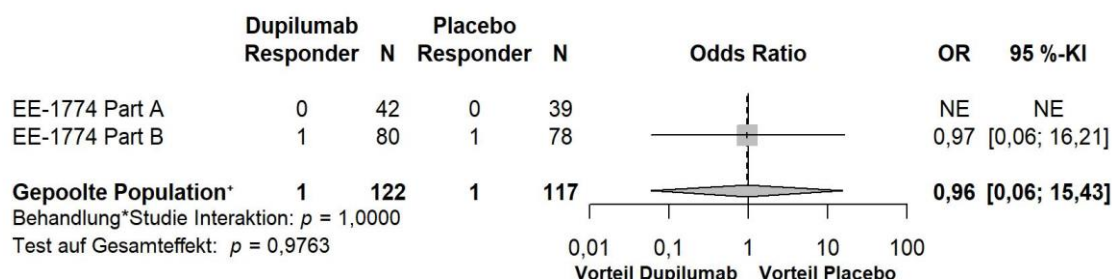


Abbildung 4-148: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺: Peto Odds Ratio)

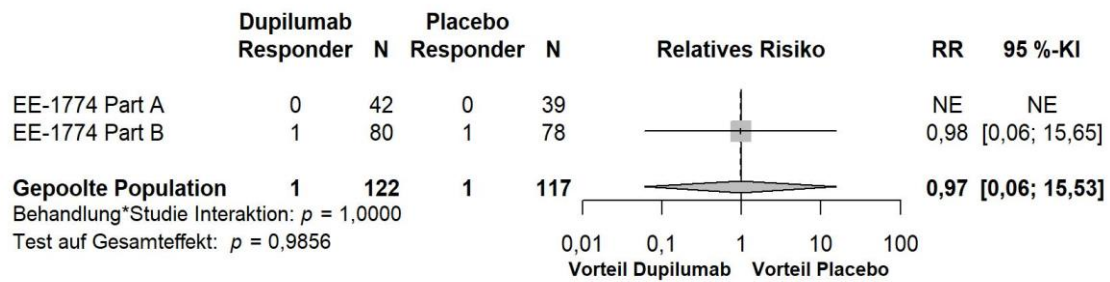


Abbildung 4-149: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

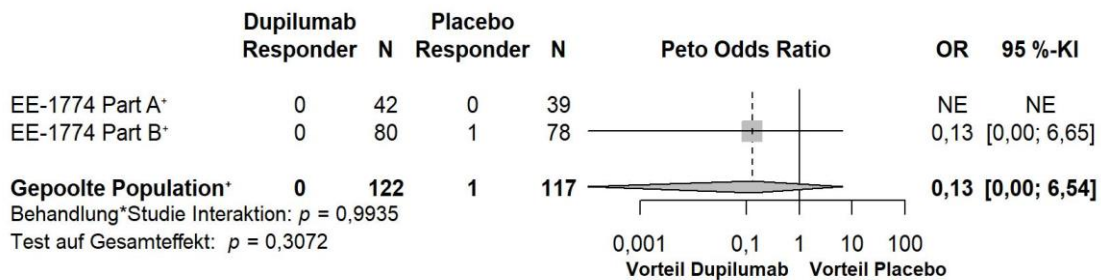


Abbildung 4-150: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, +: Peto Odds Ratio)

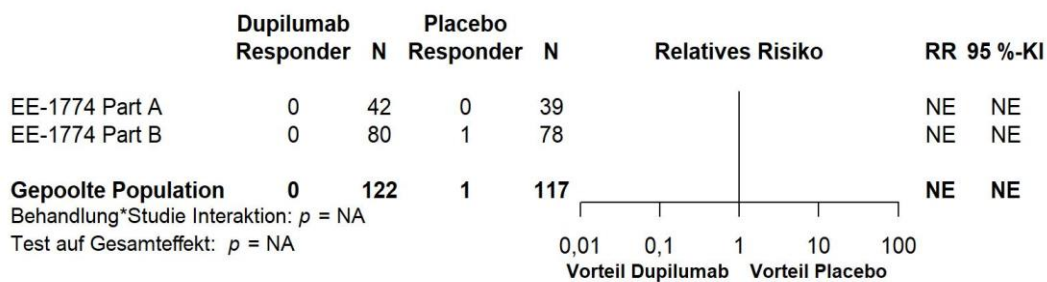


Abbildung 4-151: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

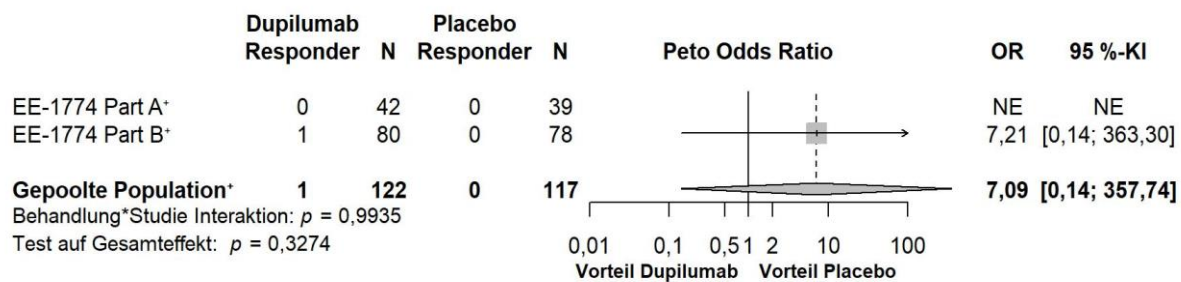


Abbildung 4-152: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio, ⁺: Peto Odds Ratio)

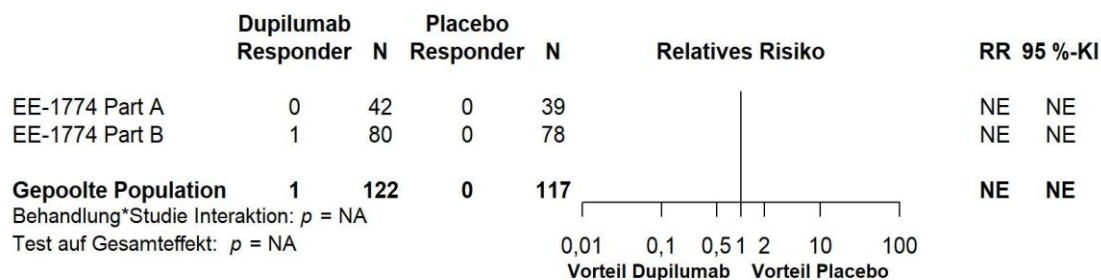


Abbildung 4-153: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI Systemische Überempfindlichkeitsreaktion in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B für die UESI zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Für jegliche UESI der Kategorie Arthralgie und nicht-schwere UESI der Kategorie Arthralgie zeigt die IPD-Meta-Analyse bei entgegengerichteten Effektschätzern eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-134 bis Abbildung 4-153). Analog zu den Ergebnissen der Studienteile A und B ergibt die IPD-Meta-Analyse weder einen Vor- noch einen Nachteil von Dupilumab. Da insgesamt nur wenige UESI aufgetreten sind, waren die Effektschätzer aufgrund von leeren Zellen innerhalb der Kontingenztafel zum Teil nicht evaluierbar.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studienteile EE-1774 A und B vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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.

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

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studie EE-1774 – Subgruppen nach demographischen Parametern

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
Mortalität					
UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität					
Reduktion der EOS					
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	•	•	○	•	•
DSQ					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 12,6 Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)	○	○	○	○	○
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3)	•	•	○	•	•
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4)	○	○	○	○	○
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ	○	○	○	○	○
EoE-SQ – Schweregrad					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	○	○	○	○	○

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung der Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung der Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung des brennenden Gefühls in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	○	○	○	○	○
<i>EoE-SQ – Häufigkeit</i>					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3,2 Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	○	○	○	○	○
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	○	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	○	○	○	○	○

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
<i>Dysphagie-PGIC / Dysphagie-PGIS</i>					
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (PGIC= 0, 1 oder 2)	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 („sehr viel besser“)	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	○	○	○	○	○
<i>Notfalltherapie</i>					
Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>					
<i>EoE-IQ</i>					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	○	○	○	○	○
Veränderung des EoE-IQ	○	○	○	○	○
<i>Sicherheit</i>					
Jegliche UE: Gesamtrate	○	○	○	○	○
Schwere UE: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.
SUE: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI (< 25 kg/m ² , ≥ 25–< 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UE in SOC ^b : Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	○	○	○	○	○
Jegliche UE in PT ^b : Schwellung an der Injektionsstelle	○	○	○	○	○
Jegliche UE in PT ^b : Diarrhoe	n. d.	n. d.	○	○	n. d.
Jegliche UE in PT ^c : Atopische Dermatitis	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UE in PT ^c : Ausschlag	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Subgruppe nur für Studienteil B präspezifiziert. *: Auf Ebene der IPD-Meta-Analyse nicht durchgeführt, da nur in Studienteil B präspezifiziert und erhoben.</p> <p>b: Signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation</p> <p>c: Signifikanter Unterschied in Studienteil A. Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilie; eos: Eosinophilie; hpf: hochauflösendes Gesichtsfeld; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>					

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

Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Subgruppen nach krankheitsbezogenen Baseline-Charakteristika

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilata-tionen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE^a (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
Mortalität											
UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität											
Reduktion der EOS											
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	●	●	●	●	●	●	*	●	●	●	●
DSQ											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 12,6 Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2,	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE^a (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
3 und 4)											
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3)	●	●	●	●	●	●	*	●	●	●	●
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4)	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
<i>EoE-SQ – Schweregrad</i>											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
Veränderung des Symptoms Brust-	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE^a (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
schmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores											
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	<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 Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	<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"/>
<i>EoE-SQ – Häufigkeit</i>											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3,2 Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	<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 EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	<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 Symptoms Brust-	<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"/>

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ⁹ (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
schmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores											
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	<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 Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	<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 Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	<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 Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	<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"/>

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, > 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^a (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
Dysphagie-PGIC/Dysphagie-PGIS											
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (PGIC= 0, 1 oder 2)	<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"/>
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	<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"/>
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 („sehr viel besser“)	<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"/>
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	<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"/>
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	<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"/>
Notfalltherapie											

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, > 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE^a (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
EoE-IQ											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
Veränderung des EoE-IQ	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
Sicherheit											
Jegliche UE: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	*	○	○	○	○
Schwere UE: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
SUE: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Therapieabbrüche aufgrund von UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, > 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^a (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
Jegliche UE in SOC ^b : Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<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"/>
Jegliche UE in PT ^b : Schwellung an der Injektionsstelle	<input type="radio"/>	n. d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n. d.	<input type="radio"/>	*	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jegliche UE in PT ^b : Diarrhö	n. d.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UE in PT ^c : Atopische Dermatitis	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UE in PT ^c : Ausschlag	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	*	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Krankheitsdauer der EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^a (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Subgruppe nur für Studienteil B präspezifiziert. *: Auf Ebene der IPD-Meta-Analyse nicht durchgeführt, da nur in Studienteil B präspezifiziert und erhoben.</p> <p>b: Signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation.</p> <p>c: Signifikanter Unterschied in Studienteil A. Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>AD: Atopische Dermatitis; DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Intraepitheliale ösophageale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: hochauflösendes Gesichtsfeld; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 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.

4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden in Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests aller untersuchten Subgruppenanalysen auf Ebene der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die Studienteile A und B in Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 dargestellt. Das Merkmal „*Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS zur Behandlung der EoE*“ wurde nur in Studienteil B erfasst; entsprechend wurden auch die Subgruppenanalysen nur für Studienteil B durchgeführt und dargestellt.

Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B ist die relevante Auswertung für die Quantifizierung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier. Entsprechend werden die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) auf Ebene der IPD-Meta-Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 tabellarisch dargestellt und diskutiert. Für die Studienteile A und B werden Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest in mindestens einem Studienteil, die auch in der IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikantem Interaktionstest aufweisen, ebenfalls in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 dargestellt und alle anderen Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest in Anhang 4-G. Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ werden sowohl für die IPD-Meta-Analyse als auch für die Studienteile A und B in Anhang 4-G dargestellt.

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

Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der IPD-Meta-Analyse

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der IPD-Meta-Analyse – Demographische Baseline-Charakteristika

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI ^c (< 25 kg/m ² , ≥ 25– < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)
<i>Morbidität</i>					
<i>Reduktion der EOS</i>					
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	0,8839	0,3561	0,2857	0,9862	0,6718 0,1631 0,3491
<i>DSQ</i>					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 12,6 Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	0,0215	0,7000	0,7493	0,7722	0,6778 0,6813 0,9471
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)	0,1203	0,6026	0,5146	0,5774	0,4052 0,6663 0,8713
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3)	0,0826	0,0829	0,2366	0,0709	0,4809
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4)	0,1108	0,1453	0,2317	0,1537	0,4870
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ	0,2052	0,1272	0,4574	0,1135	0,4882

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI^c (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
<i>EoE-SQ – Schweregrad</i>					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	0,1923	0,6435	0,2762	0,6322	0,9475 0,8039 0,7836
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,0354	0,0874	0,1662	0,2846	0,5589
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,0311	0,1369	0,1473	0,0899	0,5617
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,2344	0,0685	0,2367	0,0868	0,1828
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,0544	0,1934	0,2429	0,1689	0,1864
<i>EoE-SQ – Häufigkeit</i>					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3,2 Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	0,4453	0,8531	0,5220	0,2523	0,9249 0,7034 0,7768
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,0649	0,0851	0,3254	0,0979	0,4543
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,1070	0,1541	0,1910	0,1244	0,4381

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI^c (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,3163	0,0413	0,2953	0,1476	0,1399
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,1583	0,3082	0,1383	0,3771	0,4599
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,0037	0,1241	0,4305	0,3597	0,1061
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,0995	0,1248	0,3252	0,3443	0,0836
Dysphagie-PGIC/Dysphagie-PGIS					
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC= 0, 1 oder 2)	0,9590	0,5546	0,7805	0,3521	0,9134 0,4827 0,4766
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	0,9923	0,8159	0,9134	0,5913	0,3207 0,7299 0,5988
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 („sehr viel besser“)	0,3164	0,3814	0,2580	0,4920	0,4021 0,3091 0,1283

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI^c (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	0,1639	0,3731	0,3600	0,2444	0,8858 0,5541 0,6436
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	0,5554	0,9879	0,9585	0,2244	0,6671 0,5467 0,3950
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EoE-IQ					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	0,1094	0,8479	0,6075	0,4748	0,5742 0,4817 0,8550
Veränderung des EoE-IQ	0,0337	0,2208	0,2785	0,2277	0,3491
Sicherheit					
Jegliche UE: Gesamtrate	0,6311	0,4253	0,8093	0,9745	0,8752
Schwere UE: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	0,9988	n. d.
Jegliche UE in SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,9003	0,3313	0,9738	0,8224	0,9877
Jegliche UE in PT: Schwellung an der Injektionsstelle	0,6781	0,9710	0,9802	0,9776	0,9884
Jegliche UE in PT: Diarrhö	n. d.	n. d.	0,9763	0,9744	n. d.
Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung der Heterogenität der Interaktions-p-Wert des Relativen Risikos herangezogen. Signifikante Interaktions-p-Werte wurden hervorgehoben.					

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI ^c (< 25 kg/m ² , ≥ 25– < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)
<p>n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Interaktions-p-Wert für kontinuierliche Endpunkte berechnet mittels ANCOVA-Modells mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert sowie dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert für binäre Endpunkte berechnet mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B), die Subgruppe und der Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe dienen als fixe Effekte.</p> <p>c: Interaktionsterme der Subgruppe BMI sind anhand des Gesamt-Interaktionsterms über alle Merkmalsausprägungen (kontinuierliche Endpunkte) oder anhand des Vergleichs der einzelnen Subgruppenausprägungen (<25, ≥25–< 30; < 25, ≥ 30; ≥ 25–< 30, ≥ 30 kg/m²) (binäre Endpunkte) dargestellt.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>					

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der IPD-Meta-Analyse – Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population										
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}									
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
<i>Morbidität</i>										
<i>Spitzenwert EOS</i>										
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpF	0,3611	0,5187	0,4138	0,9780	0,0599	0,0878	0,9871	0,1693	0,3346	0,3978
<i>DSQ</i>										
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 12,6 Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	0,9566	0,1025	0,5173	0,7986	0,5410	0,1809	0,6875	0,7117	0,2564	0,8937
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)	0,6877	0,0959	0,2315	0,5359	0,2991	0,2206	0,8491	0,9570	0,4706	0,5239
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3)	0,3100	0,0071	0,2097	0,3144	0,2270	0,0418	0,2020	0,3486	0,0968	0,2758
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3)	0,0920	0,0028	0,1013	0,3600	0,3158	0,0345	0,1772	0,4055	0,1957	0,3026

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population										
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}									
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
und 4)										
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ	0,1539	0,0031	0,2960	0,1641	0,1080	0,1158	0,4556	0,4017	0,1493	0,1365
EoE-SQ - Schweregrad										
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	0,3020	0,3018	0,2674	0,9159	0,8076	0,0786	0,1448	0,2743	0,9732	0,8993
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,4236	0,1933	0,2319	0,2208	0,2760	0,0694	0,0372	0,0141	0,0225	0,1196
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,4435	0,1288	0,4352	0,2746	0,3364	0,0480	0,1534	0,0235	0,2571	0,3773
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,2533	0,0914	0,1986	0,1231	0,0860	0,1331	0,0767	0,0547	0,0174	0,0969
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores	0,2073	0,1876	0,0927	0,1287	0,1584	0,2105	0,1144	0,1220	0,0196	0,2207

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population										
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}									
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
<i>EoE-SQ - Häufigkeit</i>										
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3,2 Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	0,7744	0,0780	0,0890	0,2422	0,2956	0,0351	0,1068	0,2184	0,4732	0,7167
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,3240	0,3192	0,1443	0,2236	0,1503	0,0887	0,3832	0,0646	0,0552	0,1138
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,1905	0,1476	0,3907	0,2344	0,0843	0,2394	0,0785	0,0690	0,2118	0,1053
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,3354	0,4054	0,1919	0,1907	0,3544	0,2737	0,1405	0,0578	0,0407	0,0702
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,1002	0,0265	0,2935	0,2228	0,2724	0,2543	0,0387	0,0966	0,0082	0,1847
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,1128	0,2027	0,1831	0,2055	0,0843	0,0797	0,1534	0,2137	0,1445	0,0930

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population										
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}									
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores	0,3422	0,1176	0,1789	0,2331	0,1404	0,0824	0,1037	0,2041	0,0636	0,1568
Dysphagie-PGIC/Dysphagie-PGIS										
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2)	0,1707	0,0522	0,7190	0,2690	0,5303	0,4407	0,6925	0,9957	0,7590	0,6347
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	0,7758	0,0744	0,6552	0,3415	0,6284	0,5708	0,6077	0,5010	0,6618	0,3542
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC= 0 („sehr viel besser“)	0,9882	0,3854	0,1244	0,7145	0,5509	0,6435	0,8417	0,6731	0,6619	0,1052
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	0,6230	0,7796	0,2642	0,8535	0,8829	0,5688	0,5029	0,7856	0,8182	0,1770
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	0,8339	0,1984	0,8644	0,4421	0,5758	0,8304	0,8035	0,9240	0,5785	0,2213

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population										
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}									
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
<i>EoE-IQ</i>										
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	0,0987	0,8606	0,9940	0,7100	0,2750	0,5595	0,2075	0,1986	0,1053	0,5130
Veränderung des EoE-IQ	0,0771	0,2463	0,1487	0,2440	0,2445	0,0778	0,3770	0,1775	0,1342	0,2386
Sicherheit										
Jegliche UE: Gesamtrate	0,5602	0,1118	0,9871	0,7683	0,9993	0,4535	0,4534	0,8119	0,4867	0,3181
Jegliche UE in SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,7677	0,9927	0,2631	0,9779	0,9767	0,7679	0,5830	0,2275	0,6680	0,2194
Jegliche UE in PT: Schwellung an der Injektionsstelle	0,5632	n. d.	0,2853	0,6917	n. d.	0,9746	0,8270	0,9316	0,8934	0,4683
Jegliche UE in PT: Diarrhö	n. d.	0,3637	0,4979	0,9985	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

EE-1774 – Studienteile A und B – gepoolte Population										
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}									
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilatationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte (ja, nein)
<p>Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung der Heterogenität der Interaktions-p-Wert des Relativen Risikos herangezogen. Signifikante Interaktions-p-Werte wurden hervorgehoben.</p> <p>n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Interaktions-p-Wert für kontinuierliche Endpunkte berechnet mittels ANCOVA-Modells mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert sowie dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert für binäre Endpunkte berechnet mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B), die Subgruppe und der Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe dienten als fixe Effekte.</p> <p>AD: Atopische Dermatitis; DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>										

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

Im Folgenden werden die Interaktions-p-Werte der Studienteile A und B in Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der Studienteile A und B – Demographische Baseline-Charakteristika

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI^c (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
Morbidität					
Spitzenwert EOS					
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf					
EE-1774 Teil A	1,0000	0,8849	n. d.	1,000	0,9999 0,9757 1,000
EE-1774 Teil B	0,7392	0,1862	0,2270	0,7085	0,5442 0,8078 0,8212
DSQ					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 12,6 Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)					
EE-1774 Teil A	0,2228	0,5929	n. d.	0,6716	0,1968 0,2591 0,7136
EE-1774 Teil B	0,0536	0,8234	0,3789	0,9244	0,7887 0,6614 0,8570

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI^c (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)					
EE-1774 Teil A	0,5513	0,5556	n. d.	0,9912	0,2575 0,5401 0,9307
EE-1774 Teil B	0,1387	0,6527	0,1428	0,4419	0,6968 0,8795 0,8846
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3)					
EE-1774 Teil A	0,5071	0,3419	n. d.	0,3543	0,3218
EE-1774 Teil B	0,0595	0,1959	0,0627	0,1097	0,3373
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4)					
EE-1774 Teil A	0,4784	0,4281	n. d.	0,2096	0,2324
EE-1774 Teil B	0,1118	0,2048	0,0817	0,1401	0,1322
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ					
EE-1774 Teil A	0,3545	0,3671	n. d.	0,2183	0,2240
EE-1774 Teil B	0,3149	0,3195	0,3134	0,1009	0,6336
EoE-SQ – Schweregrad					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score					
EE-1774 Teil A	0,3946	0,6014	n. d.	0,6884	0,3324 0,8887 0,4683

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI^c (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
EE-1774 Teil B	0,0438	0,5259	0,6445	0,9049	0,4788 0,6278 0,3055
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores					
EE-1774 Teil A	0,3003	0,0687	n. d.	0,1921	0,2315
EE-1774 Teil B	0,0714	0,1176	0,0999	0,1061	0,1304
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores					
EE-1774 Teil A	0,2636	0,0829	n. d.	0,3570	0,2505
EE-1774 Teil B	0,0668	0,1376	0,1192	0,1655	0,4524
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores					
EE-1774 Teil A	0,1641	0,1014	n. d.	0,1460	0,3593
EE-1774 Teil B	0,1922	0,1560	0,4064	0,0684	0,3252
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores					
EE-1774 Teil A	0,2437	0,2441	n. d.	0,3167	0,3514
EE-1774 Teil B	0,1754	0,3748	0,0858	0,2955	0,3763
<i>EoE-SQ – Häufigkeit</i>					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3,2 Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score					
EE-1774 Teil A	0,5463	0,1156	n. d.	0,2344	0,0585 0,9780 0,1863
EE-1774 Teil B	0,2401	0,2739	0,4979	0,6069	0,1177

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI ^c (< 25 kg/m ² , ≥ 25– < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)
					0,6389 0,3440
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores					
EE-1774 Teil A	0,1606	0,1981	n. d.	0,2806	0,1056
EE-1774 Teil B	0,0812	0,0886	0,3433	0,2108	0,3534
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores					
EE-1774 Teil A	0,2417	0,0966	n. d.	0,3444	0,4016
EE-1774 Teil B	0,1547	0,3265	0,3982	0,0893	0,4625
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores					
EE-1774 Teil A	0,2740	0,1674	n. d.	0,1522	0,3305
EE-1774 Teil B	0,2728	0,0906	0,4035	0,0790	0,2669
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores					
EE-1774 Teil A	0,1652	0,3651	n. d.	0,1929	0,3707
EE-1774 Teil B	0,2820	0,3989	0,0870	0,2582	0,4364
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores					
EE-1774 Teil A	0,2111	0,1187	n. d.	0,1151	0,1975
EE-1774 Teil B	0,0170	0,1276	0,0982	0,4070	0,1907
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores					
EE-1774 Teil A	0,0637	0,2920	n. d.	0,1448	0,0833
EE-1774 Teil B	0,3213	0,2159	0,1617	0,4121	0,0494

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI ^c (< 25 kg/m ² , ≥ 25– < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)
Dysphagie-PGIC/Dysphagie-PGIS					
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC= 0, 1 oder 2)					
EE-1774 Teil A	0,2643	<0,0001	n. d.	<0,0001	0,5532 0,7577 0,9969
EE-1774 Teil B	0,6510	0,6418	0,7816	0,4058	0,3519 0,8500 0,3864
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)					
EE-1774 Teil A	0,3910	0,8495	n. d.	0,4320	0,4215 0,8659 0,6016
EE-1774 Teil B	0,7152	0,9741	0,9762	0,8392	0,0666 0,5806 0,3078
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)					
EE-1774 Teil A	0,9769	0,4089	n. d.	0,9767	0,3978 0,7872 0,3368
EE-1774 Teil B	0,1973	0,5714	0,2937	0,1044	0,7010 0,3094 0,2723

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI^c (< 25 kg/m², ≥ 25– < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)					
EE-1774 Teil A	0,7193	0,5198	n. d.	0,6972	0,5600 0,4446 0,7401
EE-1774 Teil B	0,1191	0,4844	0,6400	0,2170	0,7236 0,9640 0,8288
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)					
EE-1774 Teil A	0,3654	0,3201	n. d.	0,2162	0,6319 0,8057 0,9058
EE-1774 Teil B	0,8031	0,4804	0,6581	0,5823	0,5142 0,4148 0,2468
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EoE-IQ					
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ					
EE-1774 Teil A	1,000	0,3429	n. d.	0,6146	0,6573 0,5851 0,7769
EE-1774 Teil B	0,0544	0,2925	0,4145	0,4578	0,7304 0,6121

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI ^c (< 25 kg/m ² , ≥ 25– < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)
					0,8830
Veränderung des EoE-IQ					
EE-1774 Teil A	0,0659	0,2148	n. d.	0,2181	0,1715
EE-1774 Teil B	0,0573	0,1678	0,1071	0,2221	0,5429
Sicherheit					
Jegliche UE: Gesamtrate					
EE-1774 Teil A	<0,0001	0,0241	n. d.	0,7735	0,6474 0,7521 0,5504
EE-1774 Teil B	0,5934	0,0093	0,8268	0,6891	0,7205 0,5354 0,4119
<p>Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung der Heterogenität der Interaktions-p-Wert des Relativen Risikos herangezogen. Signifikante Interaktions-p-Werte wurden hervorgehoben.</p> <p>n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Interaktions-p-Wert für kontinuierliche Endpunkte berechnet mittels ANCOVA-Modells mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert sowie der Subgruppe und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert für binäre Endpunkte berechnet mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Subgruppe und der Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe dienten als fixe Effekte.</p> <p>c: Interaktionsterme der Subgruppe BMI anhand des Gesamt-Interaktionsterms über alle Merkmalsausprägungen (kontinuierliche Endpunkte) oder anhand des Vergleichs der einzelnen Subgruppenausprägungen (<25, ≥25–< 30; < 25, ≥ 30; ≥ 25–< 30, ≥ 30 kg/m²) (binäre Endpunkte) dargestellt.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TCS: Topische</p>					

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

EE-1774 – Studienteile A und B					
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}				
	Alter (12 – < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)	Geschlecht (männlich, weiblich)	Region (Nordamerika, Rest der Welt)	Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg)	BMI ^c (< 25 kg/m ² , ≥ 25 – < 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)
Kortikosteroide; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse					

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Interaktionsterme auf Ebene der Studienteile EE-1774 A und B – Krankheitsbezogene Baseline-Charakteristika

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataionen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE [™] (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
Morbidität											
Spitzenwert der EOS											
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf											
EE-1774 Teil A	0,9712	0,9644	0,8919	n. d.	0,9740	0,9766	n. d.	0,4896	0,6796	0,9798	0,9437
EE-1774 Teil B	0,5175	0,7832	0,4279	0,9763	0,1443	0,4055	0,5725	0,5979	0,1931	0,5432	0,3791

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^c (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
DSQ											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 12,6 Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)											
EE-1774 Teil A	0,7789	0,1941	0,7877	n. d.	0,7877	0,7477	n. d.	0,8010	0,0872	0,8794	0,8672
EE-1774 Teil B	0,7948	0,2789	0,3295	0,8596	0,5522	0,1411	0,9304	0,7215	0,3916	0,1661	0,6905
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4)											
EE-1774 Teil A	0,4407	0,0611	0,7844	n. d.	0,7844	0,5709	n. d.	0,9835	0,6017	0,8170	0,5756
EE-1774 Teil B	0,8738	0,4048	0,1034	0,5015	0,6227	0,1955	0,4985	0,9921	0,7854	0,5354	0,9439
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3)											
EE-1774 Teil A	0,3337	0,0054	0,1718	n. d.	0,0733	0,0388	n. d.	0,0840	0,4180	0,0932	0,1244
EE-1774 Teil B	0,1921	0,1948	0,3159	0,3707	0,1398	0,2340	0,3161	0,0790	0,2618	0,1449	0,3748
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4)											
EE-1774 Teil A	0,3852	0,0030	0,0885	n. d.	0,1590	0,0306	n. d.	0,4485	0,1077	0,3208	0,2265
EE-1774 Teil B	0,1029	0,1151	0,1524	0,2882	0,1805	0,2244	0,3209	0,1165	0,2918	0,2282	0,3682
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ											

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^c (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
EE-1774 Teil A	0,2852	0,0073	0,2276	n. d.	0,0898	0,0598	n. d.	0,1684	0,1548	0,1336	0,3910
EE-1774 Teil B	0,1445	0,0665	0,1962	0,1065	0,1596	0,3452	0,2826	0,2006	0,3272	0,0922	0,4603
EoE-SQ - Schweregrad											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4,7 Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score											
EE-1774 Teil A	0,3364	0,1380	0,5376	n. d.	0,5967	0,2966	n. d.	0,9011	0,6208	0,5316	0,2371
EE-1774 Teil B	0,6505	0,8528	0,2652	0,6166	0,9164	0,1127	0,0911	0,0761	0,1330	0,5472	0,5044
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores											
EE-1774 Teil A	0,1877	0,1288	0,2059	n. d.	0,0893	0,0336	n. d.	0,2171	0,2623	0,2541	0,1676
EE-1774 Teil B	0,2313	0,2505	0,2956	0,2986	0,2172	0,1856	0,1152	0,0277	0,0300	0,0600	0,1964
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores											
EE-1774 Teil A	0,0627	0,0900	0,2964	n. d.	0,0702	0,0099	n. d.	0,1883	0,1622	0,2094	0,1230
EE-1774 Teil B	0,2249	0,2348	0,3300	0,0992	0,2108	0,3558	0,1605	0,2540	0,0245	0,3000	0,1032
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores											
EE-1774 Teil A	0,2659	0,2769	0,0969	n. d.	0,0708	0,0938	n. d.	0,2286	0,2842	0,1431	0,0612

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataionen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^c (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
EE-1774 Teil B	0,2506	0,3434	0,1024	0,3810	0,1019	0,1755	0,0853	0,0453	0,0884	0,0707	0,1001
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores											
EE-1774 Teil A	0,1472	0,1295	0,0969	n. d.	0,0872	0,0694	n. d.	0,0739	0,3066	0,2874	0,0803
EE-1774 Teil B	0,0723	0,1735	0,2353	0,1277	0,0984	0,0957	0,2951	0,0538	0,1958	0,0670	0,1096
EoE-SQ - Häufigkeit											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 3,2 Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score											
EE-1774 Teil A	0,8785	0,0621	0,2053	n. d.	0,1927	0,0742	n. d.	0,9861	0,4837	0,9514	0,9535
EE-1774 Teil B	0,6521	0,4405	0,2620	0,1919	0,6679	0,1748	0,1589	0,0710	0,3124	0,4502	0,7592
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores											
EE-1774 Teil A	0,1803	0,2664	0,2992	n. d.	0,2152	0,0738	n. d.	0,3615	0,3770	0,1792	0,1398
EE-1774 Teil B	0,2779	0,0776	0,2700	0,1858	0,1041	0,0560	0,0971	0,2346	0,0723	0,1047	0,0653
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores											
EE-1774 Teil A	0,2187	0,0905	0,1649	n. d.	0,1488	0,0677	n. d.	0,0765	0,1516	0,1165	0,2656
EE-1774 Teil B	0,0738	0,1516	0,1393	0,3416	0,0847	0,2213	0,1101	0,4016	0,0837	0,1642	0,3914

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^c (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores											
EE-1774 Teil A	0,1477	0,1206	0,0799	n. d.	0,2685	0,1591	n. d.	0,1605	0,1925	0,0811	0,0886
EE-1774 Teil B	0,2802	0,3276	0,2193	0,3004	0,1446	0,1912	0,2345	0,0937	0,0851	0,0378	0,1449
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores											
EE-1774 Teil A	0,1068	0,3416	0,2875	n. d.	0,1014	0,0875	n. d.	0,2180	0,4205	0,2042	0,1186
EE-1774 Teil B	0,2337	0,0091	0,0819	0,3321	0,2009	0,1574	0,1005	0,0476	0,1749	0,0394	0,1016
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores											
EE-1774 Teil A	0,1259	0,0892	0,2398	n. d.	0,1656	0,0480	n. d.	0,0833	0,1119	0,1970	0,2136
EE-1774 Teil B	0,0699	0,2828	0,3588	0,3503	0,3481	0,1721	0,0345	0,4245	0,1991	0,1281	0,1752
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores											
EE-1774 Teil A	0,0892	0,3062	0,0794	n. d.	0,1165	0,0560	n. d.	0,0926	0,1807	0,1596	0,2449
EE-1774 Teil B	0,2488	0,4066	0,2013	0,3495	0,0687	0,0921	0,1009	0,4670	0,1121	0,3368	0,2582
Dysphagie-PGIC / Dysphagie-PGIS											
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2)											

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataionen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^c (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
EE-1774 Teil A	0,2163	0,0417	0,2901	n. d.	0,1195	0,5873	n. d.	0,6694	0,7833	<0,0001	0,6595
EE-1774 Teil B	0,4245	0,6639	0,9655	0,2367	0,6438	0,7140	0,7520	0,9952	0,7629	0,7030	0,7897
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)											
EE-1774 Teil A	0,5490	0,9675	0,7975	n. d.	0,2308	0,2724	n. d.	0,4859	0,4343	0,4394	0,0545
EE-1774 Teil B	0,9288	0,7354	0,4243	0,4256	0,9328	0,9718	0,5344	0,7579	0,7629	0,9330	0,7352
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)											
EE-1774 Teil A	0,4342	0,9706	0,9822	n. d.	0,3844	0,6494	n. d.	0,9757	0,4157	0,6647	0,1488
EE-1774 Teil B	0,6836	0,7209	0,0571	0,7420	0,3151	0,7482	0,2203	0,8358	0,3554	0,7606	0,4614
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)											
EE-1774 Teil A	0,2639	0,5049	0,3760	n. d.	0,9905	0,5442	n. d.	0,9759	0,9364	0,3577	0,1529
EE-1774 Teil B	0,8407	0,3148	0,4941	0,5398	0,8678	0,8049	0,1267	0,9314	0,7355	0,5860	0,5626
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)											
EE-1774 Teil A	0,6461	0,3858	0,9091	n. d.	0,2088	0,8961	n. d.	0,7362	0,5111	0,4972	0,0562
EE-1774 Teil B	0,6390	0,3961	0,9229	0,4392	0,8408	0,6883	0,6165	0,9547	0,8167	0,2907	0,6558

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataationen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^c (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
EoE-IQ											
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ											
EE-1774 Teil A	0,0560	0,1557	0,6418	n. d.	0,2856	0,7425	n. d.	0,9403	0,4466	0,2025	0,6781
EE-1774 Teil B	0,4971	0,2013	0,8190	0,8113	0,4454	0,7773	0,4685	0,1949	0,3438	0,3416	0,5797
Veränderung des EoE-IQ											
EE-1774 Teil A	0,1973	0,0958	0,2671	n. d.	0,1646	0,0641	n. d.	0,1311	0,3767	0,1163	0,1037
EE-1774 Teil B	0,2143	0,2923	0,1868	0,2614	0,1726	0,0623	0,2379	0,2345	0,1962	0,0927	0,1841
Sicherheit											
Jegliche UE: Gesamtrate											
EE-1774 Teil A	0,7579	0,6710	0,3793	< 0,0001	0,3566	0,7207	n. d.	< 0,0001	0,8442	0,3313	0,0441
EE-1774 Teil B	0,5726	0,0927	0,5890	0,7896	0,5551	0,5774	0,6102	0,2950	0,8449	0,9437	0,8718

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

EE-1774 – Studienteile A und B											
	Interaktions-p-Wert ^{a,b}										
Endpunkt	Krankheitsdauer EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)	PPI z. Zeitpunkt d. Randomisierung (ja, nein)	Ösophagusdilataionen in der Vergangenheit (ja, nein)	Eliminationsdiät z. Zeitpunkt d. Screenings (ja, nein)	Eliminationsdiät i. d. Vergangenheit (ja, nein)	TCS zur Behandlung der EoE i. d. Vergangenheit (ja, nein)	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE ^c (ja, nein)	AD i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Asthma i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Allergische Rhinitis i. d. Vorgeschichte (ja, nein)	Nahrungsmittelallergie i. d. Vorgeschichte
<p>Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung der Heterogenität der Interaktions-p-Wert des Relativen Risikos herangezogen. Signifikante Interaktions-p-Werte wurden hervorgehoben.</p> <p>n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>a: Interaktions-p-Wert für kontinuierliche Endpunkte berechnet mittels ANCOVA-Modells mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert sowie der Subgruppe und dem Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert für binäre Endpunkte berechnet mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab oder Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Subgruppe und der Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe dienen als fixe Effekte.</p> <p>DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>											

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.

4.3.1.3.2.2 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$) auf Ebene der IPD-Meta-Analyse zusammenfassend diskutiert und tabellarisch dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studienteile A und B werden dargestellt, wenn für die entsprechende Subgruppe auch für die IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorliegt. Die Ergebnisse aller anderen Subgruppenanalysen der Studienteile A und B mit signifikantem Interaktionstest sowie alle Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ für die IPD-Meta-Analyse und die Studienteile A und B werden in Anhang 4-G dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Das Problem der Multiplizität bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests für zahlreiche Subgruppenanalysen – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Subgruppenanalysen mit gleichgerichteten Effektschätzern

Für die in Tabelle 4-78 zusammengefassten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen **gleichgerichtete Effektschätzer** auf, die **konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation** sind. Infolgedessen ergibt sich aus den Subgruppen keine von der Gesamtpopulation abweichende Interpretation des Zusatznutzens und somit keine bewertungsrelevante Effektmodifikation. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind für die IPD-Meta-Analyse in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.8

dargestellt und für die Studienteile A und B ebenfalls in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.8 bzw. in Anhang 4-G.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei gleichem Signifikanztestergebnis

Studien (-teil)	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung der Frage 4 des DSQ (Schmerz) zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
A	Geschlecht	Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC= 0, 1 oder 2)
A	Gewicht	Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC= 0, 1 oder 2)
A	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC= 0, 1 oder 2)
A	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC= 0, 1 oder 2)

DSQ: *Dysphagia Symptom Questionnaire*; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: *EoE Symptom Questionnaire*; PGIC: *Patient Global Impression of Change of Dysphagia*; PPI: Protonenpumpeninhibitor

Subgruppenanalysen mit gleichgerichteten Effektschätzern und unterschiedlichem Signifikanztestergebnis

Für die in Tabelle 4-79 dargestellten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen **gleichgerichtete Effektschätzer** bei unterschiedlichem Signifikanztestergebnis auf. Die Ergebnisse werden zunächst im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert. Mögliche Effektmodifikationen werden am Ende dieses Abschnitts zusammenfassend diskutiert.

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei unterschiedlichem Signifikanztestergebnis

Studien (-teil)	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	Alter	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)
IPD-Meta-Analyse	Alter	Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Geschlecht	Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert

Studien (-teil)	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit	Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit	Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	AD in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores zum Ausgangswert
A	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung des DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert
A	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert
A	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung der Frage 4 des DSQ (Schmerz) zum Ausgangswert
B	PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung	Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeit Scores zum Ausgangswert
B	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores zum Ausgangswert
AD: Atopische Dermatitis; DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> ; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: EoE- <i>Impact Questionnaire</i> ; EoE-SQ: EoE- <i>Symptom Questionnaire</i> ; PPI: Protonenpumpeninhibitor; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für die Subgruppenanalyse der Endpunkte „Veränderung des EoE-IQ“ und „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Frage 2 und 3)“ nach *Alter* zeigt die IPD-Meta-Analyse in der Gruppe der Erwachsenen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. In der Gruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren zeigt sich jeweils ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse nach *Geschlecht* zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab in der Gruppe der Frauen. In der

Gruppe der Männer ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit der Gesamtpopulation ist.

Für die Subgruppenanalyse nach *TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit* zeigt die IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) sowie für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) für Patienten mit TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit jeweils einen signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für Patienten ohne TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit zeigt sich jeweils ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse nach *allergischer Rhinitis in der Vorgeschichte* zeigt die IPD-Meta-Analyse für die Endpunkte „Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“, „Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ sowie „Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores“ jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten ohne allergischer Rhinitis in der Vorgeschichte, der konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit allergischer Rhinitis in der Vorgeschichte ergeben sich jeweils numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab. Für Patienten ohne *allergische Rhinitis in der Vorgeschichte* zeigt die Subgruppenanalyse auf Ebene der IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab im Endpunkt „Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores“. Für Patienten mit allergischer Rhinitis in der Vorgeschichte zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent zur Gesamtpopulation ist.

Für die Subgruppenanalyse nach *AD in der Vorgeschichte* zeigt die IPD-Meta-Analyse für Patienten ohne *AD in der Vorgeschichte* einen signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für die „Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores“, der konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit *AD in der Vorgeschichte* zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Auf Ebene der Studienteile A und B liegen für einzelne Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest gleichgerichtete Effektschätzer und in jeweils einer der Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Signifikanztestergebnis vor (Studienteil A: Subgruppenanalysen nach *PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung*; Studienteil B: Subgruppenanalysen nach *PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung bzw. Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte*).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind für die IPD-Meta-Analyse in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.8 dargestellt und für die Studienteile A und B ebenfalls in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.8 bzw. in Anhang 4-G.

Subgruppenanalysen mit entgegengerichteten Effektschätzern

Für die in Tabelle 4-80 zusammengefassten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen **entgegengerichtete Effektschätzer** auf, wobei **weder in der Gesamtpopulation noch in den Subgruppen ein signifikanter Behandlungsunterschied** vorliegt. Somit ist auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation auszugehen. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Einzelstudien im vorliegenden Dossier nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen für die Studienteile A und B sind in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.8 bzw. im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert mit entgegengerichteten Effektschätzern und ohne signifikanten Behandlungsunterschied

Studien (-teil)	Subgruppe	Endpunkt
A	Geschlecht	UE: Gesamtrate
A	Nahrungsmittelallergie in der Vorgeschichte	UE: Gesamtrate
B	AD in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert

AD: Atopische Dermatitis; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: EoE-Symptom *Questionnaire*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die in Tabelle 4-81 dargestellten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen **entgegengerichtete Effektschätzer** und einen signifikanten Behandlungsunterschied in der Gesamtpopulation und/oder mindestens einer Subgruppe auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert mit entgegengerichteten Effektschätzern

Studien (-teil)	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	Alter	Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Alter	Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Alter	Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit	Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	AD in der Vorgeschichte	Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Asthma in der Vorgeschichte	Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert

Studien (-teil)	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	Asthma in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
IPD-Meta-Analyse	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
A	TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit	Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
A	TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit	Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
B	Alter	Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
B	Alter	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score
B	Geschlecht	UE: Gesamtrate
B	Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE	Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
B	AD in der Vorgeschichte	Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
B	AD in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores zum Ausgangswert
B	Asthma in der Vorgeschichte	Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
B	Asthma in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert
B	Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte	Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert
AD: Atopische Dermatitis; DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> ; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: EoE-Symptom Questionnaire; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Für die Subgruppenanalyse nach *Alter* zeigt die IPD-Meta-Analyse für die Endpunkte „Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ und „Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ für Erwachsene jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dupilumab, die konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Für Jugendliche ab 12 Jahren zeigen sich geringfügige numerische Behandlungsunterschiede zuungunsten von Dupilumab, wobei die Jugendlichen im EoE-SQ-Schweregrad-Score im Gegensatz zu den Erwachsenen zu Baseline bereits einen geringeren Score aufwiesen. Für die „Veränderung des Symptoms Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores“ zeigt sich für Erwachsene ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für Jugendliche ab 12 Jahren zeigt sich ein numerischer Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse nach *TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit* zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ einen signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einer solchen Vortherapie, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für Patienten ohne TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit ergibt sich ein geringfügiger numerischer Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalysen nach *AD in der Vorgeschichte* zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ signifikante Vorteile für Patienten ohne AD, die konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Für Patienten mit AD in der Vorgeschichte ergibt sich ein numerischer Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab.

Die Subgruppenanalyse nach *Asthma in der Vorgeschichte* für den Endpunkt „Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ zeigt ebenfalls einen signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten ohne eine entsprechende Vorerkrankung, die konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Für Patienten mit einer entsprechenden Vorerkrankung ergibt sich ein geringfügiger numerischer Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab. Ebenso zeigen sich in der IPD-Meta-Analyse für die Subgruppenanalysen nach *Asthma in der Vorgeschichte* für die „Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ signifikante Vorteile zugunsten von Dupilumab für Patienten ohne Asthma in der Vorgeschichte, die konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Patienten mit Asthma in der Vorgeschichte zeigen hingegen numerische Behandlungsunterschiede zuungunsten von Dupilumab.

Die Subgruppenanalyse nach *allergischer Rhinitis in der Vorgeschichte* zeigt für den Endpunkt „Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores“ ähnliche Ergebnisse wie die Subgruppenanalyse nach *Asthma in der Vorgeschichte* für den Endpunkt. Patienten ohne eine entsprechende Vorerkrankung weisen dabei entsprechend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation signifikante Vorteile zugunsten von Dupilumab auf.

Auf Ebene der Studienteile A und B liegen für einzelne Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest entgegengesetzte Effektschätzer im Vergleich zur Gesamtpopulation vor (Studienteil A: Subgruppenanalysen nach *TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit*; Studienteil B: Subgruppenanalysen nach *Alter; Geschlecht; Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz ggü. TCS zur Behandlung der EoE* und Subgruppenanalysen nach *AD bzw. Asthma bzw. Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte*).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind für die IPD-Meta-Analyse in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.8 und für die Studienteile A und B im Anhang 4-G dargestellt.

Subgruppenanalysen, die nicht sinnvoll interpretierbar sind

Für die in Tabelle 4-82 dargestellten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen unterschiedliche Effektschätzer auf, die aufgrund geringer Patienten- bzw. Ereigniszahlen nicht sinnvoll interpretierbar sind. In diesen Fällen wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Die Gesamtrate der UE wird zudem nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert und nicht interpretierbaren Effektschätzern

Studien (-teil)	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score
A	Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings	UE: Gesamtrate
A	AD in der Vorgeschichte	UE: Gesamtrate
A	Alter	UE: Gesamtrate

AD: Atopische Dermatitis; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: EoE-Symptom *Questionnaire*; TCS: Topische Kortikosteroide; UE: Unerwünschtes Ereignis

Fazit zu Subgruppenanalysen

Zusammenfassend ergeben sich bezogen auf die Gesamtzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Ebene der IPD-Meta-Analyse und der Einzelstudien (A und B) 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 Studienteilen A und B bzw. der IPD-Meta-Analyse beobachten.

Insbesondere bei Subgruppenanalysen von Merkmalen, die als Stratifizierungsfaktoren in der Studie EE-1774 berücksichtigt wurden (Alter, PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung) 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 im statistischen Analysemodell als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt wurde.

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 allen Studienteilen 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.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppe Alter

Tabelle 4-83: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Alter der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
DSQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)					
Alter: ≥ 12–< 18 Jahre					
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0215)					
24 Wochen	37	21 (56,8) / 3 (8,1)	35	17 (48,6) / 1 (2,9)	1,15 [0,44; 3,01] 0,7730 1,06 [0,67; 1,66] 0,8121 3,46 [-20,32; 27,25] 0,7496
Alter: ≥ 18 Jahre					
Gepoolte Population					
24 Wochen	85	59 (69,4) / 1 (1,2)	83	27 (32,5) / 1 (1,2)	4,63 [2,37; 9,04] <0,0001 2,11 [1,49; 2,98] <0,0001 36,43 [21,82; 51,05] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Alter aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Alter: ≥ 12-< 18 Jahre												
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0354)												
24 Wochen	30	11,03 (6,568)	27	6,23 (6,228)	-3,93 (1,009)	34	7,50 (5,287)	27	4,22 (4,326)	-4,24 (1,002)	0,31 [-2,321; 2,943] 0,8168	0,06 [-0,477; 0,605]
Alter: ≥ 18 Jahre												
Gepoolte Population												
24 Wochen	80	9,99 (6,646)	73	4,03 (4,820)	-6,22 (0,546)	78	11,31 (7,937)	69	7,54 (6,554)	-3,39 (0,574)	-2,83 [-4,289; -1,361] 0,0002	-0,63 [-0,956; -0,303]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Alter: ≥ 12-< 18 Jahre												
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0311)												
24 Wochen	30	3,73 (2,333)	27	1,95 (2,613)	-1,38 (0,459)	34	2,65 (2,334)	27	1,29 (1,638)	-1,75 (0,452)	0,37 [-0,805; 1,552] 0,5346	0,17 [-0,361; 0,695]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Alter: ≥ 18 Jahre												
Gepoolte Population												
24 Wochen	80	3,80 (2,587)	73	1,21 (1,834)	-2,68 (0,253)	78	4,05 (2,918)	69	2,48 (2,695)	-1,51 (0,265)	-1,17 [-1,842; -0,493] 0,0007	-0,56 [-0,881; -0,236]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert												
Alter: ≥ 12–< 18 Jahre												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0170)												
24 Wochen	21	2,57 (1,287)	19	2,23 (1,292)	-0,24 (0,239)	25	2,08 (0,997)	21	1,62 (0,776)	-0,64 (0,223)	0,41 [-0,193; 1,009] 0,1835	0,41 [-0,196; 1,024]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0037)												
24 Wochen	30	2,47 (1,196)	27	2,15 (1,143)	-0,23 (0,188)	34	2,09 (0,965)	27	1,73 (0,802)	-0,47 (0,192)	0,24 [-0,247; 0,726] 0,3341	0,26 [-0,268; 0,788]
Alter: ≥ 18 Jahre												
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	52	2,67 (1,150)	46	1,77 (0,959)	-0,94 (0,156)	51	2,94 (1,318)	46	2,41 (1,312)	-0,42 (0,157)	-0,51 [-0,925; -0,100] 0,0148	-0,50 [-0,901; -0,098]
Gepoolte Population												

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	80	2,53 (1,232)	73	1,63 (0,888)	-0,97 (0,121)	78	2,83 (1,283)	69	2,38 (1,290)	-0,35 (0,126)	-0,62 [-0,943; -0,298] 0,0002	-0,63 [-0,956; -0,302]
EoE-IQ: Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert												
Alter: ≥ 12–< 18 Jahre												
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0337)												
24 Wochen	30	2,00 (0,721)	27	1,50 (0,558)	-0,49 (0,101)	34	2,04 (0,585)	27	1,60 (0,477)	-0,40 (0,097)	-0,10 [-0,348; 0,154] 0,4507	-0,20 [-0,712; 0,316]
Alter: ≥ 18 Jahre												
Gepoolte Population												
24 Wochen	79	2,32 (0,661)	72	1,41 (0,554)	-0,89 (0,069)	77	2,45 (0,840)	68	1,92 (0,800)	-0,45 (0,074)	-0,44 [-0,628; -0,252] < 0,0001	-0,77 [-1,098; -0,440]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i> ; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

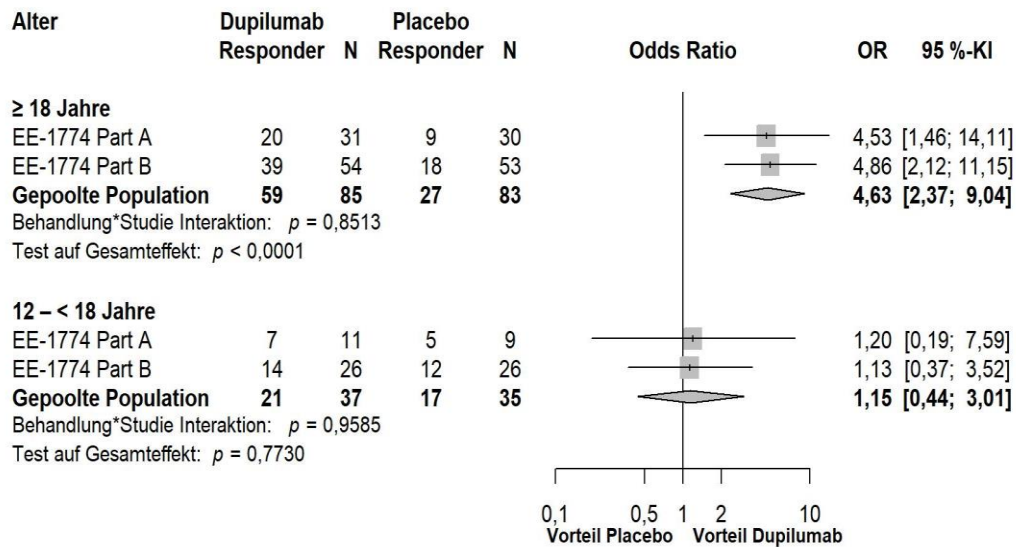


Abbildung 4-154: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

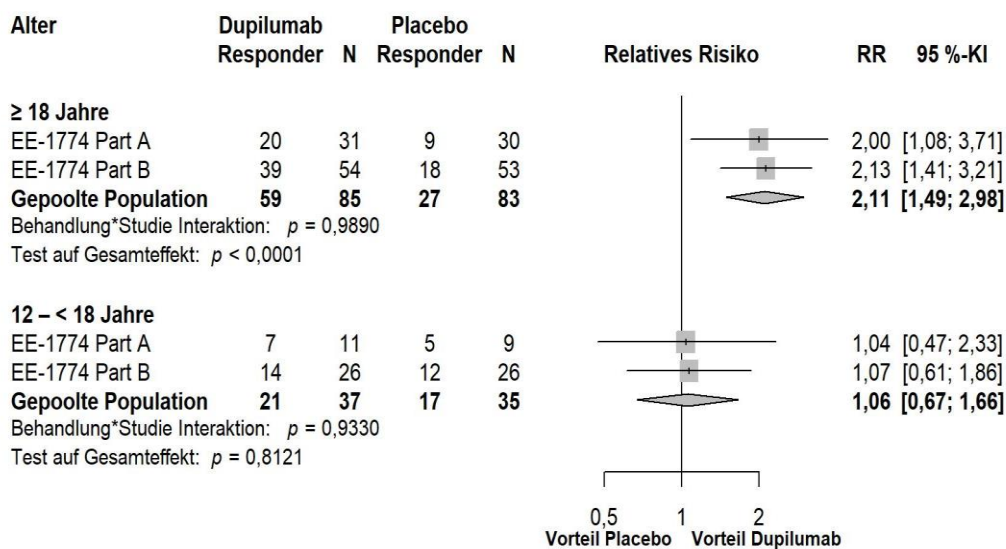


Abbildung 4-155: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

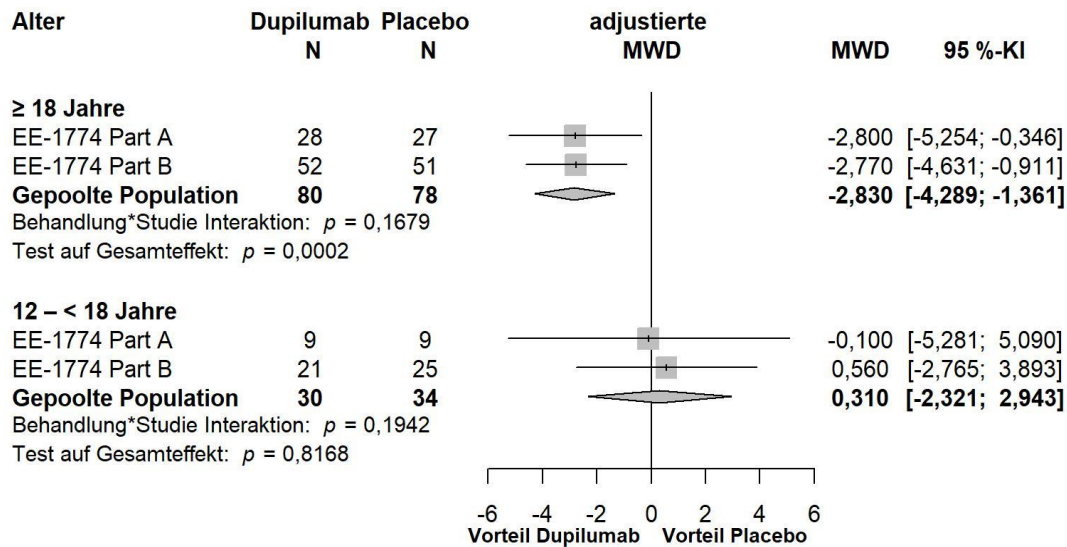


Abbildung 4-156: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

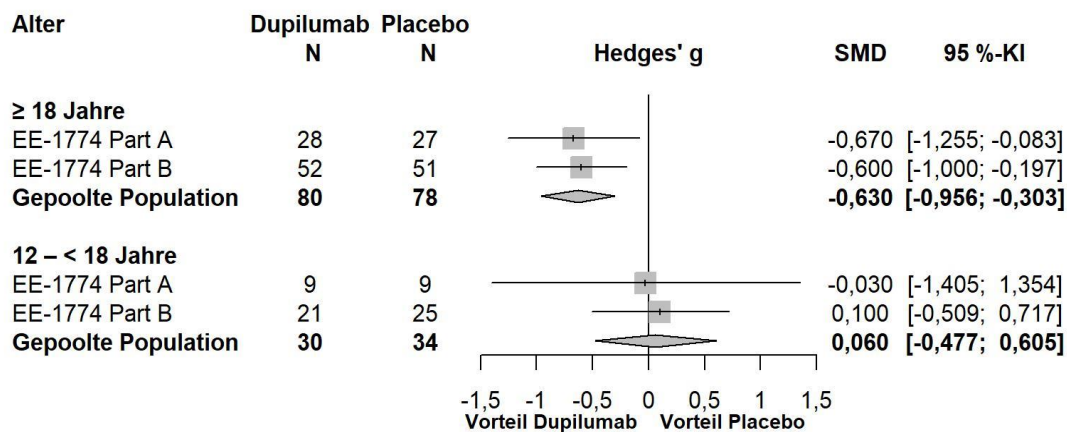


Abbildung 4-157: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

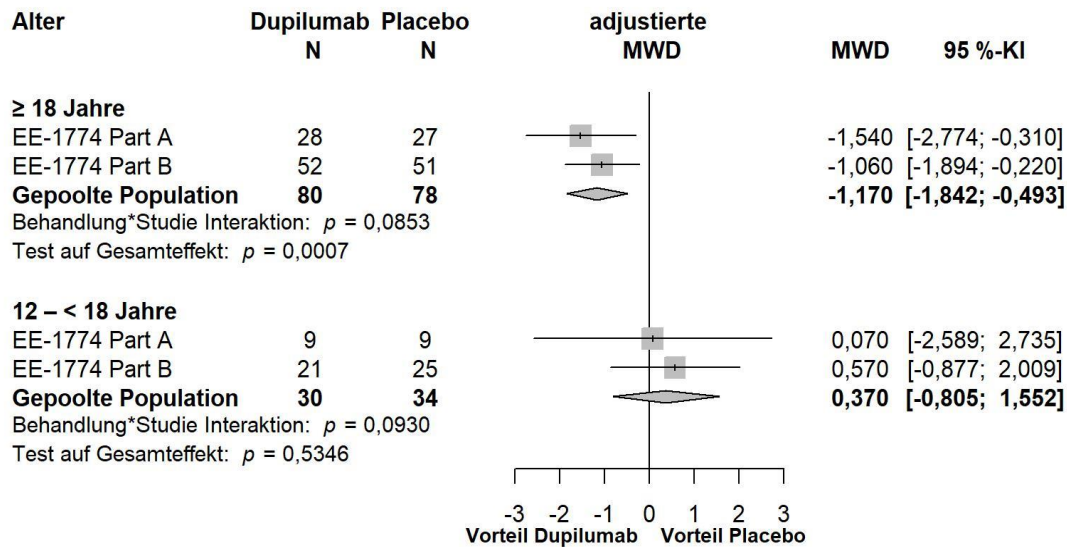


Abbildung 4-158: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

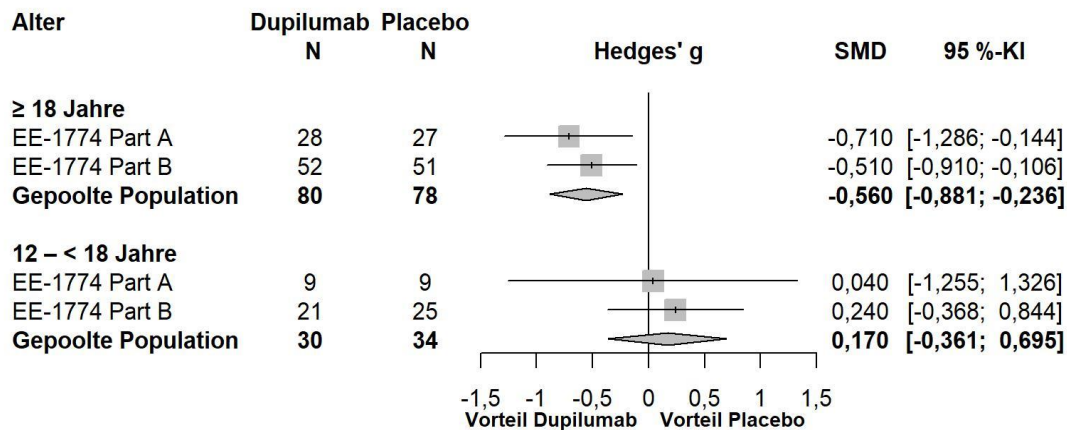


Abbildung 4-159: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

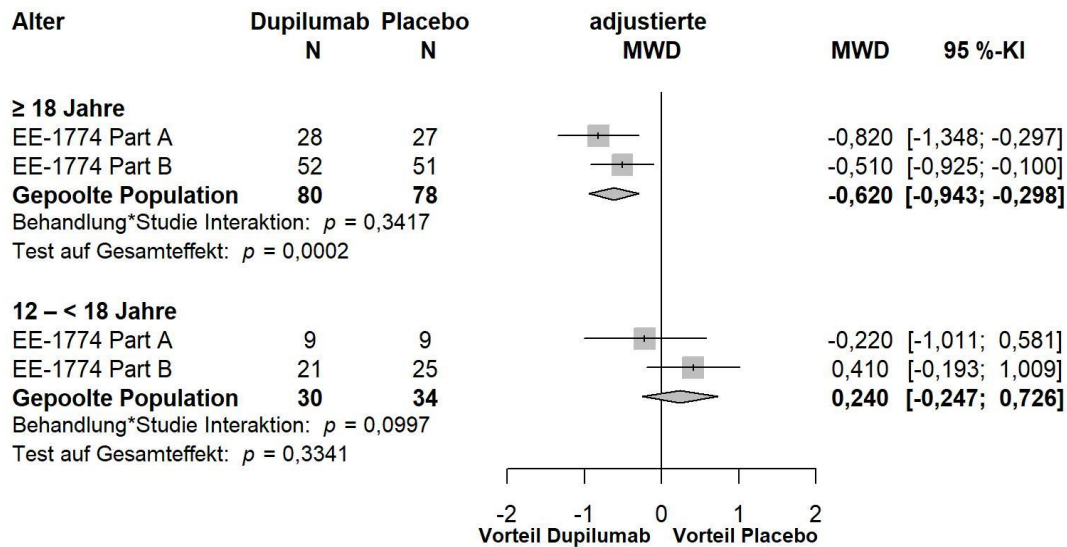


Abbildung 4-160: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

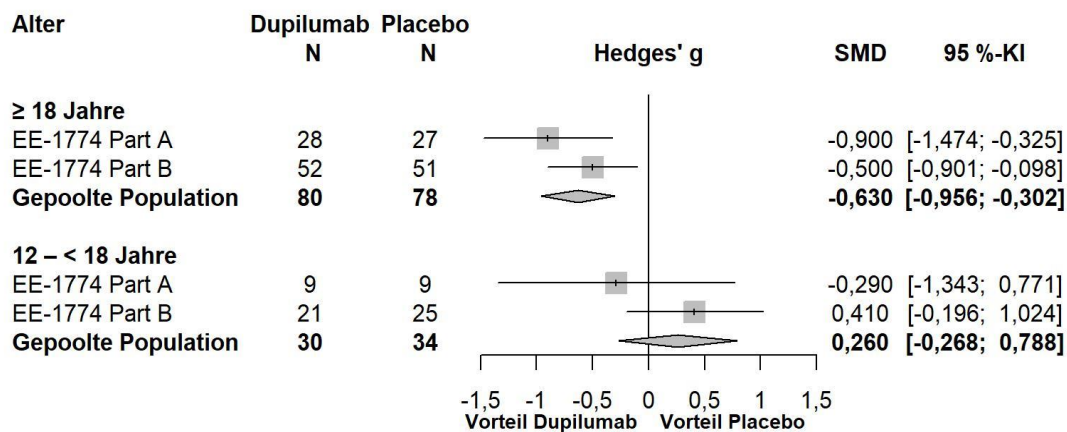


Abbildung 4-161: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

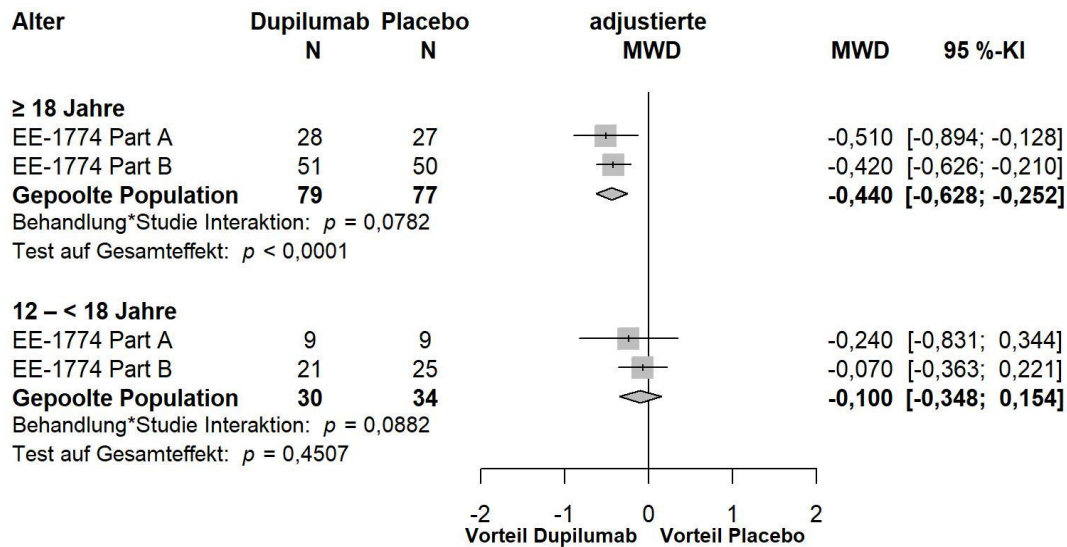


Abbildung 4-162: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

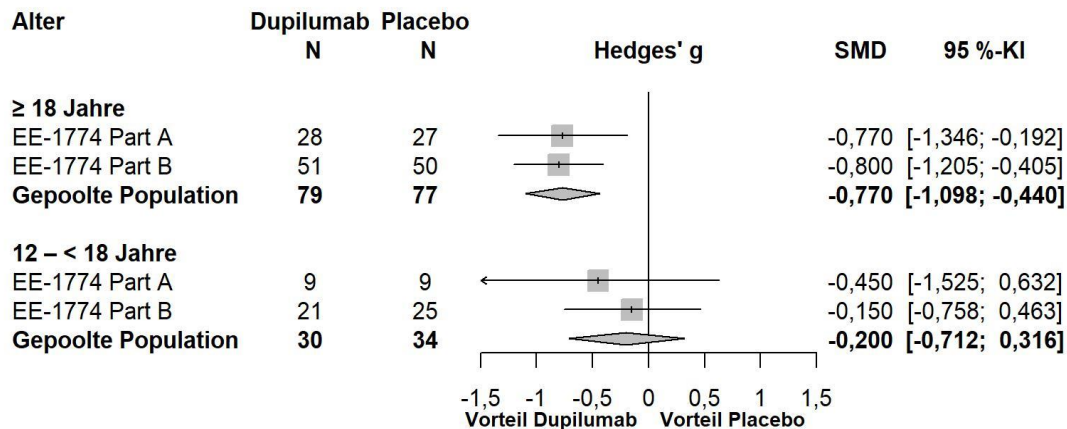


Abbildung 4-163: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-IQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Alter (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppe Geschlecht

Tabelle 4-85: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Geschlecht der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert												
Geschlecht: weiblich												
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0413)												
24 Wochen	39	2,18 (1,233)	36	1,49 (0,878)	-0,91 (0,177)	37	2,51 (1,367)	33	2,17 (1,154)	-0,39 (0,178)	-0,51 [-0,899; -0,127] 0,0092	-0,63 [-1,103; -0,156]
Geschlecht: männlich												
Gepoolte Population												
24 Wochen	71	2,07 (1,223)	64	1,67 (0,965)	-0,30 (0,098)	75	1,89 (1,060)	63	1,62 (0,828)	-0,27 (0,104)	-0,03 [-0,292; 0,227] 0,8080	-0,04 [-0,388; 0,302]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

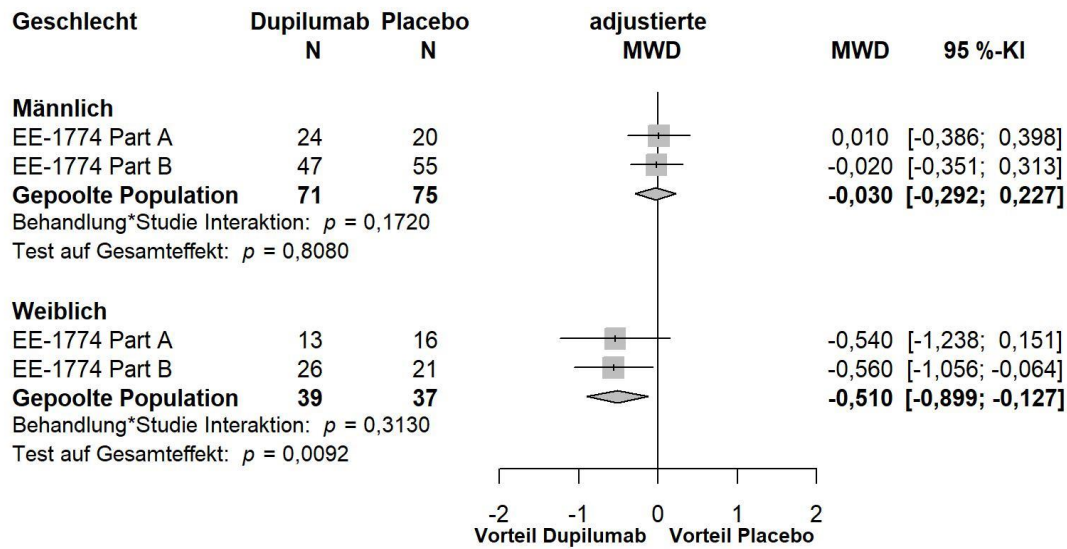


Abbildung 4-164: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Geschlecht (weiblich; männlich) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

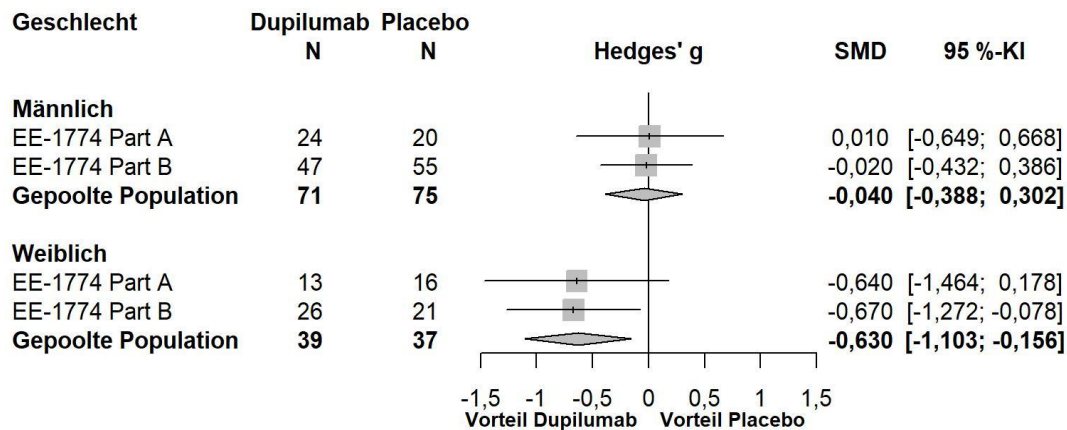


Abbildung 4-165: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Geschlecht (weiblich; männlich) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

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

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung

Tabelle 4-86: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
DSQ: Veränderung des DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert												
Subgruppe: Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Ja												
EE-1774 Teil A (Interaktions-p-Wert: 0,0054)												
24 Wochen	26	30,85 (13,532)	24	12,90 (14,964)	-18,80 (3,103)	25	33,49 (11,952)	20	18,87 (16,155)	-14,62 (3,260)	-4,19 [-12,204; 3,831] 0,3061	-0,30 [-0,881; 0,277]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0071)												
24 Wochen	83	35,83 (12,177)	68	13,96 (15,629)	-21,07 (1,766)	82	34,99 (11,526)	69	20,32 (17,314)	-14,03 (1,786)	-7,03 [-11,467; -2,601] 0,0019	-0,49 [-0,806; -0,183]
Subgruppe: Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Nein												
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	16	34,52 (11,142)	14	9,07 (13,220)	-27,56 (3,864)	14	38,07 (12,274)	13	34,68 (19,786)	-4,59 (4,190)	-22,97 [-33,731; -12,212] < 0,0001	-1,56 [-2,294; -0,830]
Gepoolte Population												
24 Wochen	39	37,15 (10,819)	35	9,55 (12,705)	-27,50 (2,471)	35	37,60 (9,764)	25	28,09 (17,499)	-9,19 (2,798)	-18,31 [-25,310; -11,317] < 0,0001	-1,25 [-1,730; -0,773]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
DSQ: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert												
Subgruppe: Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Ja												
EE-1774 Teil A (Interaktions-p-Wert: 0,0030)												
24 Wochen	26	40,89 (20,842)	24	15,29 (18,327)	-27,12 (4,033)	25	46,24 (20,237)	20	25,34 (23,225)	-20,32 (4,231)	-6,80 [-17,231; 3,626] 0,2011	-0,38 [-0,960; 0,202]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0028)												
24 Wochen	83	48,79 (20,093)	68	18,16 (21,703)	-29,69 (2,479)	82	49,07 (21,525)	69	27,51 (25,598)	-20,50 (2,496)	-9,18 [-15,395; -2,973] 0,0038	-0,46 [-0,772; -0,149]
Subgruppe: Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Nein												
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	16	48,91 (20,168)	14	11,25 (16,127)	-40,86 (5,404)	14	52,42 (23,450)	13	47,42 (32,970)	-7,50 (5,859)	-33,36 [-48,336; -18,391] < 0,0001	-1,62 [-2,341; -0,891]
Gepoolte Population												
24 Wochen	39	53,07 (19,841)	35	11,61 (16,221)	-40,95 (3,548)	35	53,14 (18,145)	25	38,46 (26,715)	-14,07 (3,997)	-26,88 [-36,900; -16,862] < 0,0001	-1,28 [-1,754; -0,802]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
DSQ: Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert												
Subgruppe: Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Ja												
EE-1774 Teil A (Interaktions-p-Wert: 0,0073)												
24 Wochen	26	10,04 (8,727)	24	2,48 (4,340)	-8,31 (1,143)	25	12,75 (9,319)	20	6,40 (7,442)	-5,54 (1,178)	-2,78 [-5,742; 0,191] 0,0667	-0,55 [-1,138; 0,038]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0031)												
24 Wochen	83	12,96 (9,884)	68	4,29 (7,053)	-8,74 (0,855)	82	14,08 (11,411)	69	7,17 (9,308)	-6,38 (0,863)	-2,36 [-4,517; -0,207] 0,0317	-0,34 [-0,657; -0,030]
Subgruppe: Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Nein												
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	16	14,39 (10,348)	14	2,17 (3,838)	-13,28 (1,971)	14	14,36 (12,249)	13	12,70 (14,595)	-2,89 (2,126)	-10,39 [-15,821; -4,960] 0,0002	-1,38 [-2,101; -0,659]
Gepoolte Population												
24 Wochen	39	15,92 (10,926)	35	2,12 (4,909)	-13,40 (1,285)	35	15,53 (9,695)	25	10,48 (10,700)	-4,88 (1,444)	-8,52 [-12,150; -4,887] < 0,0001	-1,11 [-1,588; -0,639]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Ja												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0091)												

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	53	2,92 (1,466)	46	1,86 (0,974)	-1,04 (0,132)	55	2,73 (1,394)	46	1,98 (0,970)	-0,85 (0,133)	-0,19 [-0,538; 0,160] 0,2889	-0,22 [-0,620; 0,185]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0265)												
24 Wochen	77	2,7 (1,358)	69	1,75 (0,903)	-0,98 (0,113)	79	2,75 (1,354)	67	2,08 (1,077)	-0,67 (0,117)	-0,32 [-0,607; -0,024] 0,0339	-0,36 [-0,698; -0,028]
Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung: Nein												
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	20	2,80 (1,281)	18	1,37 (0,472)	-1,58 (0,194)	21	2,67 (1,317)	21	2,33 (1,238)	-0,51 (0,180)	-1,07 [-1,566; -0,573] < 0,0001	-1,35 [-1,977; -0,723]
Gepoolte Population												
24 Wochen	33	2,70 (1,185)	31	1,42 (0,547)	-1,37 (0,143)	33	2,55 (1,252)	29	2,22 (1,135)	-0,46 (0,149)	-0,91 [-1,286; -0,530] < 0,0001	-1,22 [-1,721; -0,709]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo, der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als fixe Effekte.												
DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> ; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

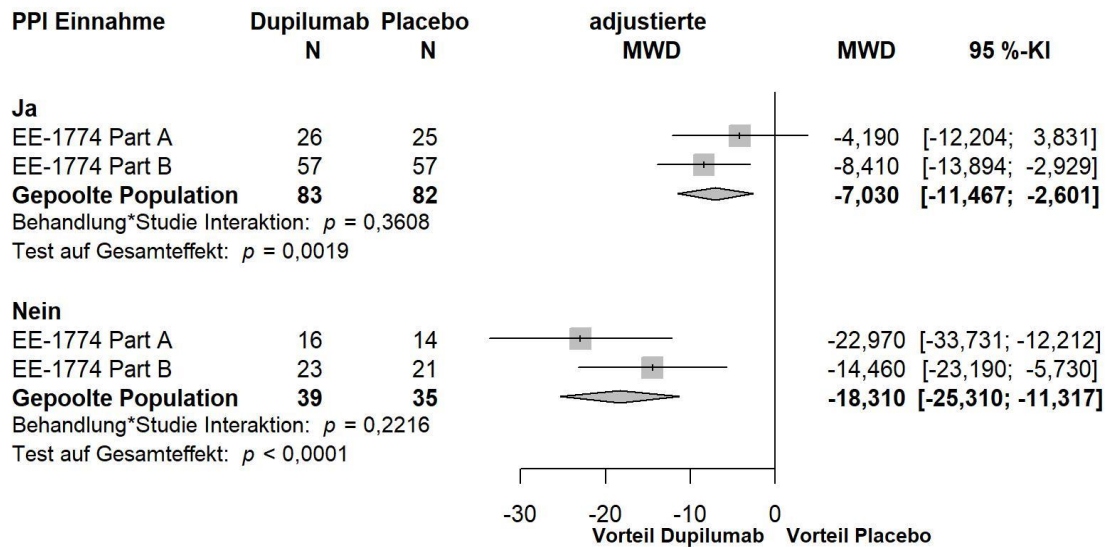


Abbildung 4-166: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

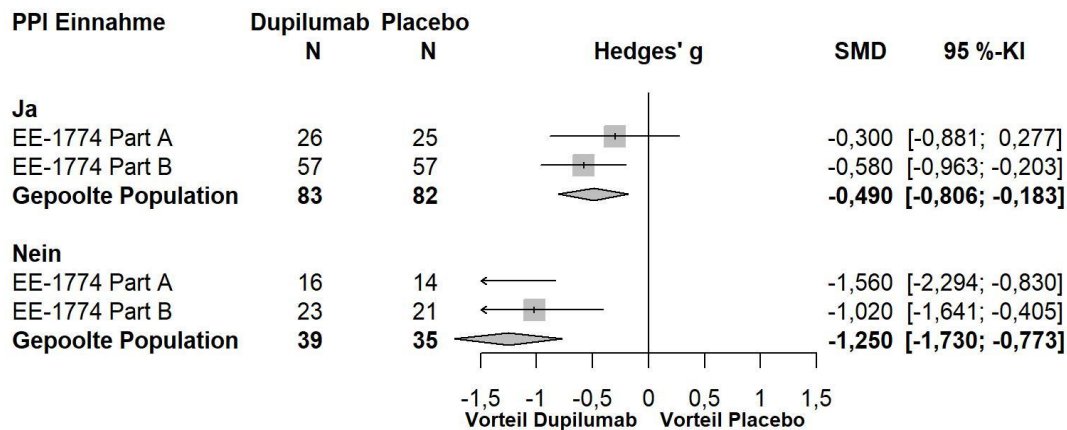


Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

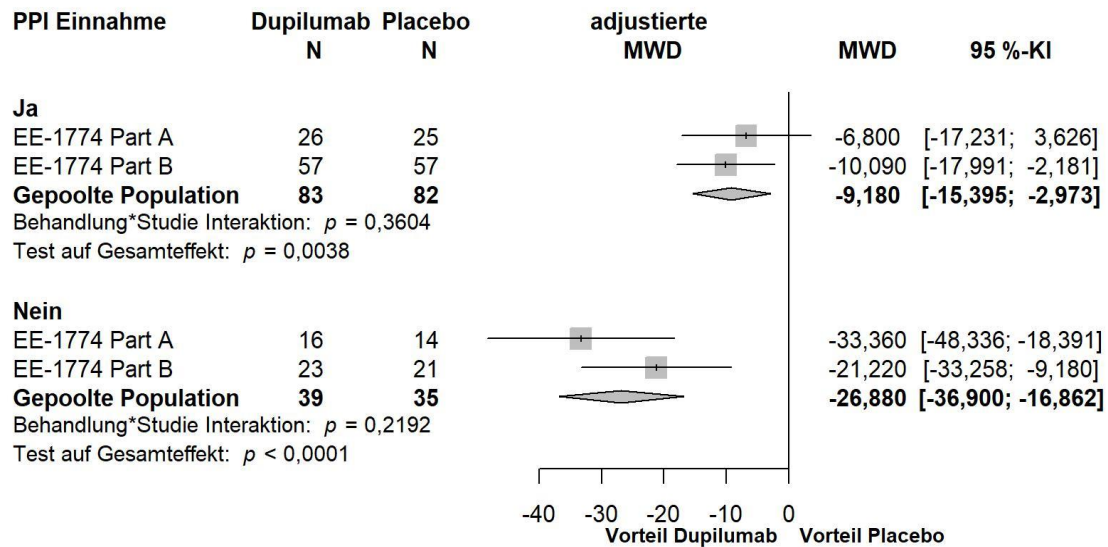


Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

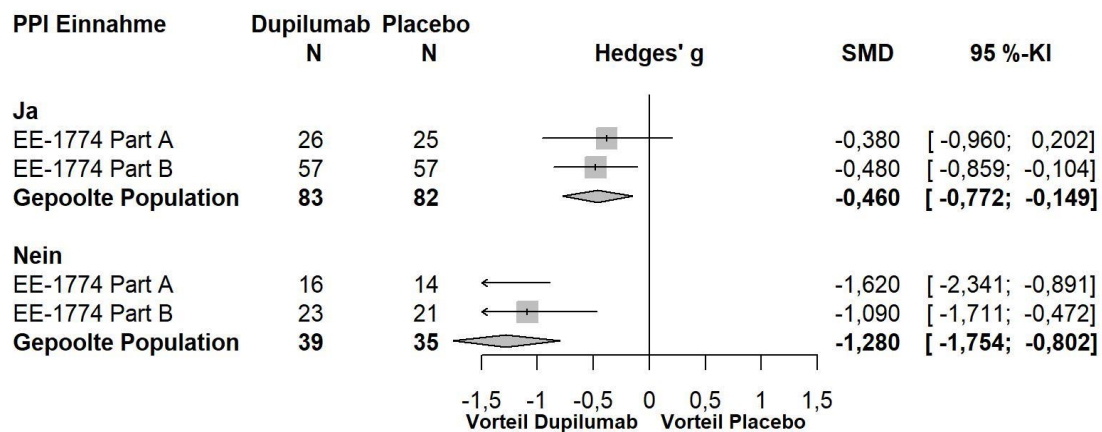


Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

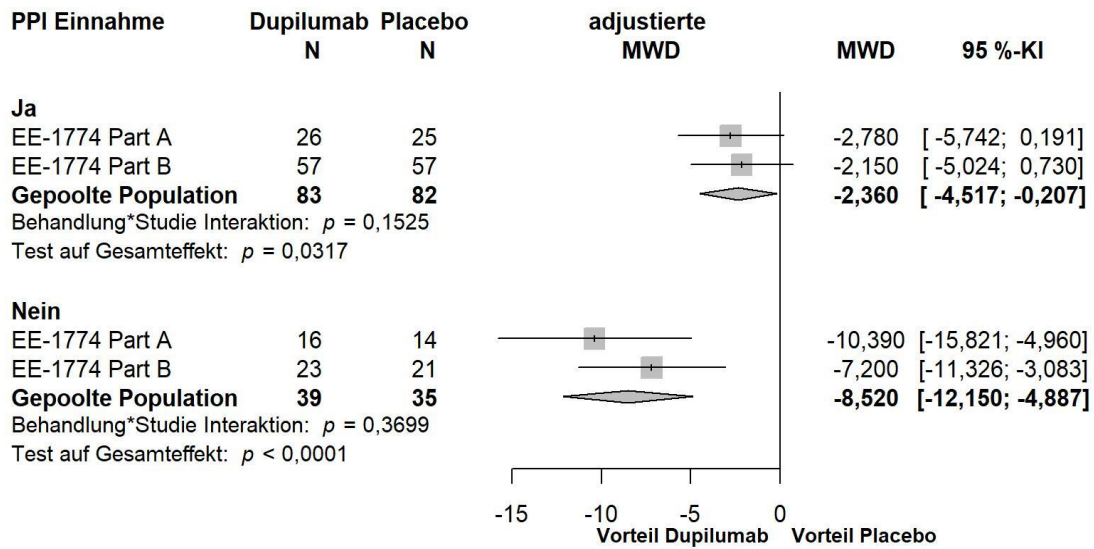


Abbildung 4-170: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

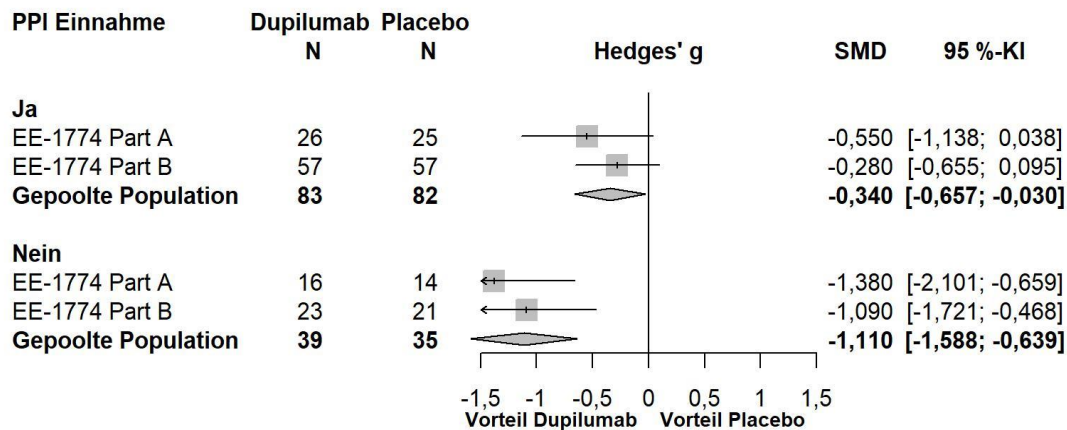


Abbildung 4-171: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

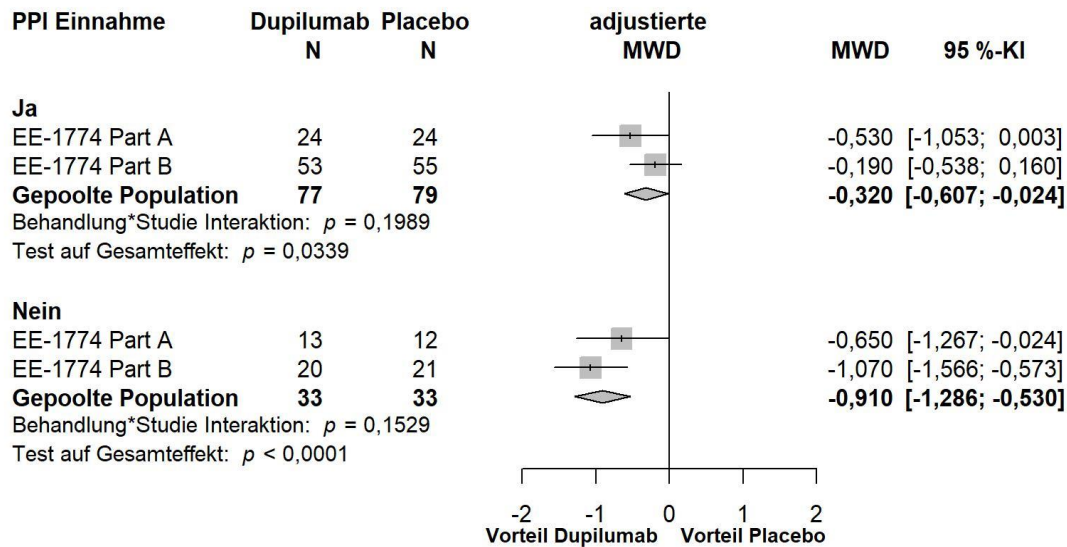


Abbildung 4-172: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

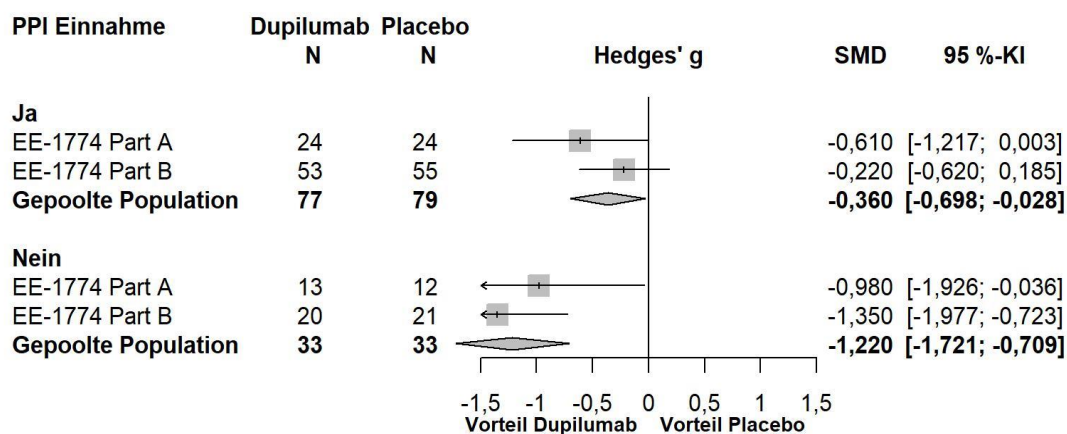


Abbildung 4-173: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) in

den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

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

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit

Tabelle 4-87: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
DSQ: Veränderung des DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert												
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Ja												
EE-1774 Teil A (Interaktions-p-Wert: 0,0388)												
24 Wochen	29	32,49 (13,877)	26	8,55 (12,219)	-25,18 (2,964)	31	36,69 (12,798)	27	27,01 (19,796)	-9,17 (3,086)	-16,01 [-24,082; -7,941] 0,0001	-1,05 [-1,581; -0,521]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0418)												
24 Wochen	84	37,15 (12,096)	69	11,97 (14,820)	-24,78 (1,779)	86	37,00 (11,605)	67	24,84 (17,713)	-11,70 (1,868)	-13,08 [-17,741; -8,421] < 0,0001	-0,87 [-1,184; -0,562]
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Nein												
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	13	31,70 (9,896)	12	17,89 (16,835)	-17,40 (5,106)	8	29,09 (6,485)	6	15,01 (11,510)	-15,49 (4,776)	-1,91 [-12,162; 8,349] 0,7156	-0,18 [-1,146; 0,787]
Gepoolte Population												
24 Wochen	38	34,27 (10,770)	34	13,85 (15,030)	-19,28 (2,801)	31	32,37 (8,631)	27	16,55 (16,271)	-14,05 (3,132)	-5,23 [-11,955; 1,493] 0,1273	-0,39 [-0,902; 0,113]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
DSQ: Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert												
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Ja												
EE-1774 Teil A (Interaktions-p-Wert: 0,0306)												
24 Wochen	29	45,82 (23,210)	26	10,95 (16,210)	-36,67 (4,098)	31	51,44 (22,516)	27	37,43 (30,151)	-13,76 (4,255)	-22,91 [-34,008; -11,812] < 0,0001	-1,09 [-1,611; -0,560]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0345)												
24 Wochen	84	52,63 (20,987)	69	16,04 (21,404)	-35,95 (2,567)	86	52,23 (21,757)	67	34,03 (26,829)	-17,44 (2,690)	-18,51 [-25,236; -11,786] < 0,0001	-0,85 [-1,165; -0,544]
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Nein												
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	13	39,77 (13,498)	12	20,00 (19,075)	-23,11 (7,027)	8	36,90 (10,479)	6	17,15 (14,940)	-21,57 (6,450)	-1,53 [-15,200; 12,132] 0,8259	-0,11 [-1,072; 0,856]
Gepoolte Population												
24 Wochen	38	44,70 (16,719)	34	16,12 (17,810)	-27,46 (3,832)	31	44,89 (15,986)	27	21,80 (22,868)	-21,11 (4,257)	-6,35 [-15,492; 2,787] 0,1731	-0,35 [-0,856; 0,154]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Ja												
EE-1774 Teil A (Interaktions-p-Wert: 0,0099)												
24 Wochen	25	3,68 (2,410)	24	0,70 (1,444)	-2,92 (0,442)	28	3,89 (2,961)	24	2,85 (2,774)	-0,81 (0,457)	-2,11 [-3,269; -0,951] 0,0004	-1,02 [-1,578; -0,459]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0480)												
24 Wochen	74	4,14 (2,462)	68	1,38 (2,207)	-2,64 (0,282)	83	3,66 (2,968)	74	2,33 (2,609)	-1,47 (0,276)	-1,17 [-1,879; -0,469] 0,0011	-0,54 [-0,866; -0,216]
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Nein												
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	12	3,00 (2,558)	11	1,89 (1,882)	-0,62 (0,887)	8	3,38 (2,387)	5	0,93 (1,332)	-1,85 (1,130)	1,23 [-0,818; 3,279] 0,2388	0,65 [-0,435; 1,741]
Gepoolte Population												
24 Wochen	36	3,06 (2,484)	32	1,47 (1,852)	-1,71 (0,439)	29	3,52 (2,385)	22	1,50 (1,967)	-1,86 (0,526)	0,15 [-0,942; 1,243] 0,7870	0,07 [-0,467; 0,616]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.</p> <p>DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: Topische Kortikosteroide</p>												

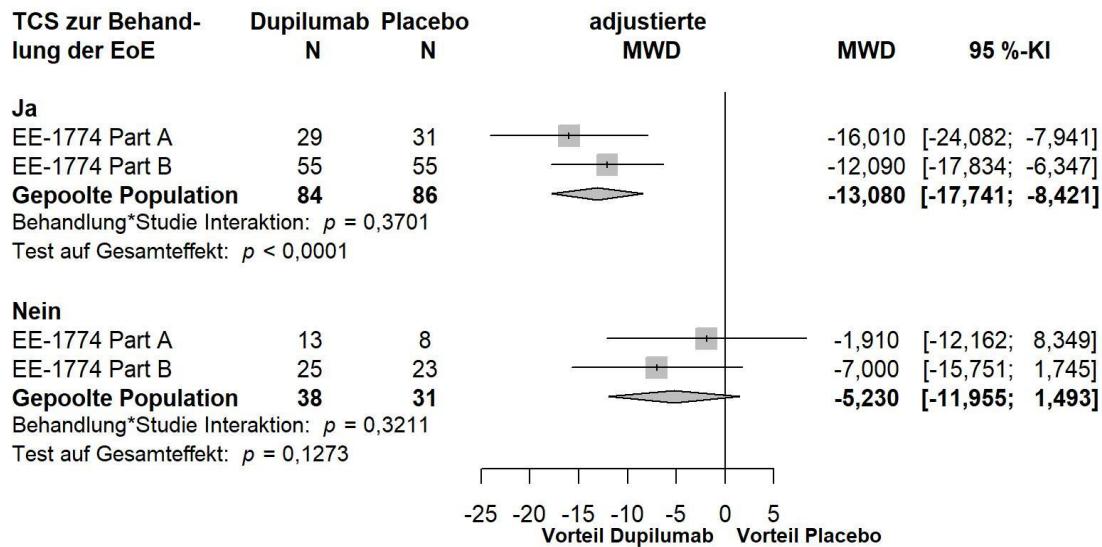


Abbildung 4-174: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

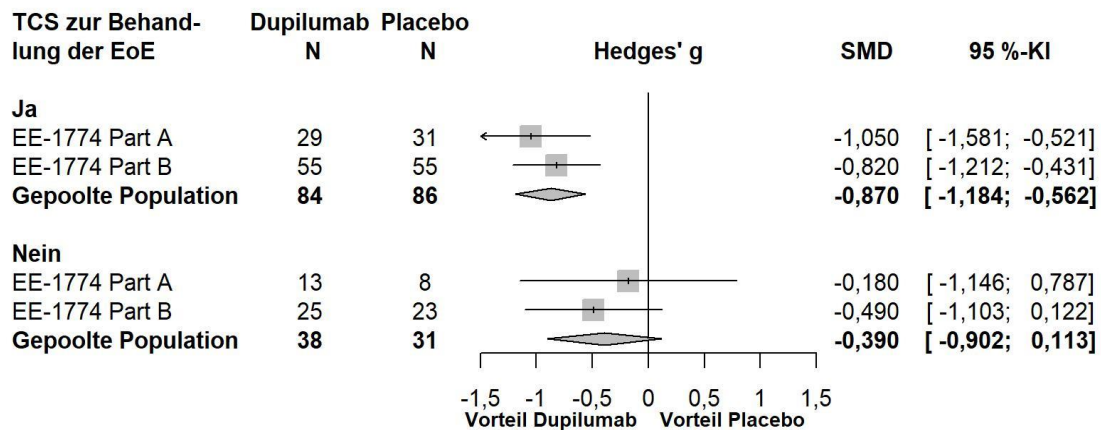


Abbildung 4-175: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) gegenüber dem Ausgangswert die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

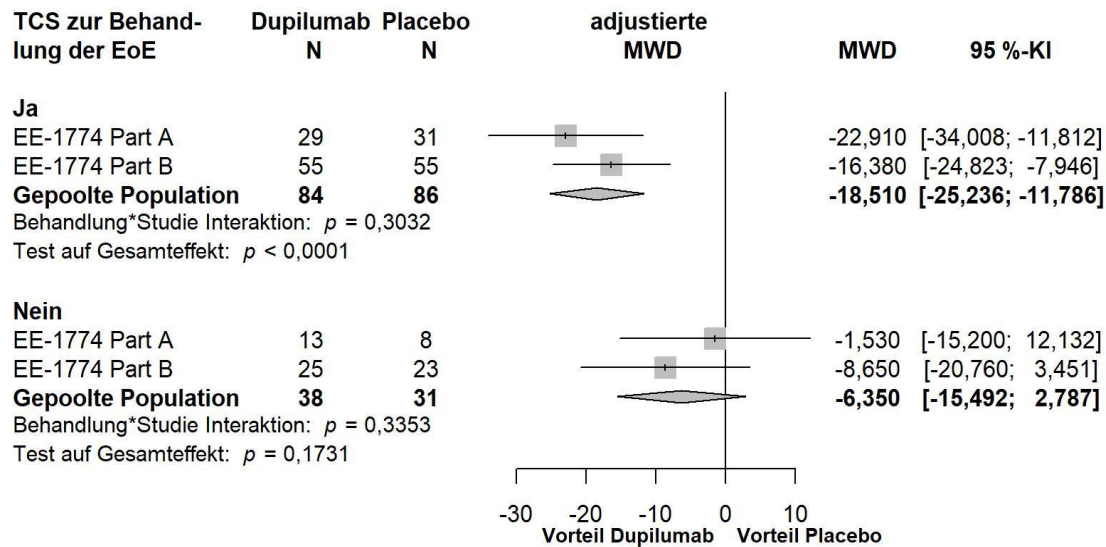


Abbildung 4-176: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

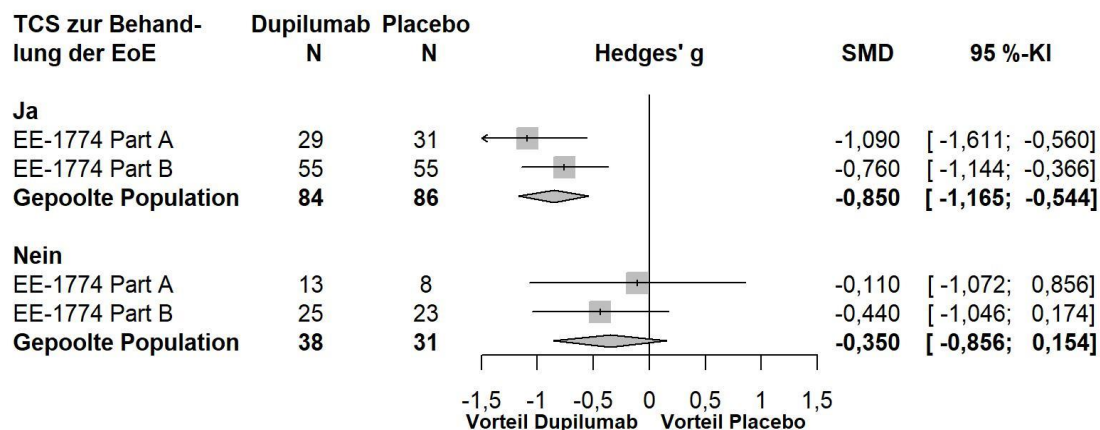


Abbildung 4-177: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

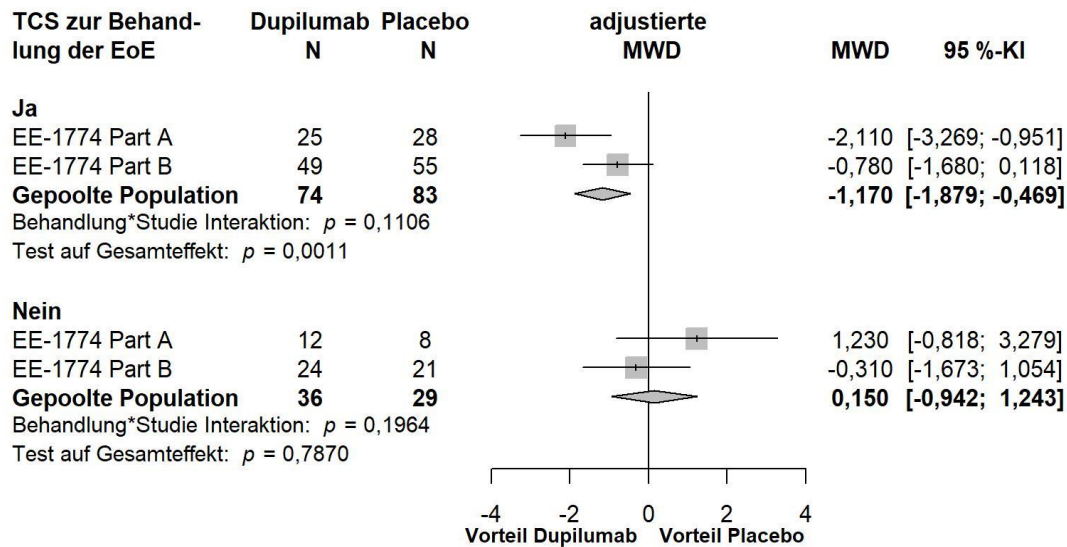


Abbildung 4-178: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

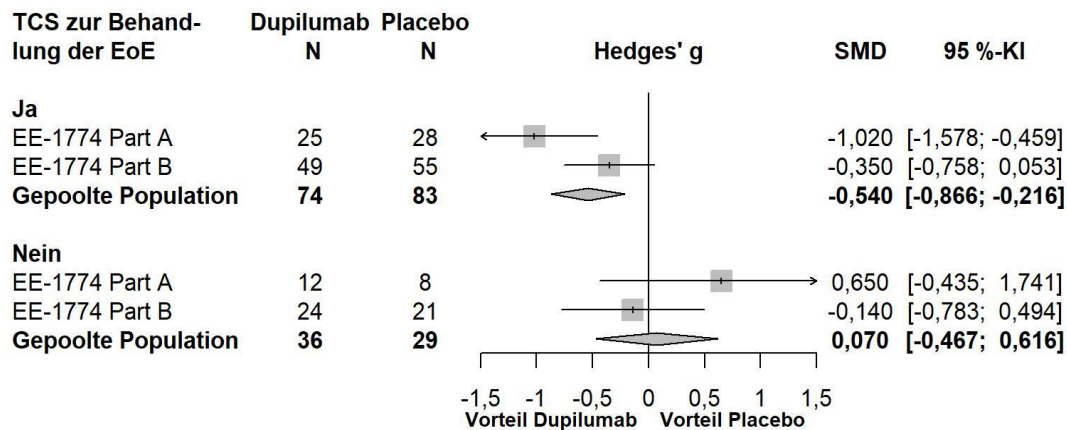


Abbildung 4-179: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

Tabelle 4-88: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EoE-SQ: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score					
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Ja					
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0351)					
24 Wochen	84	37 (44,0) / 3 (3,6)	87	18 (20,7) / 0 (0,0)	2,99 [1,46; 6,12] 0,0028 2,07 [1,29; 3,34] 0,0027 22,65 [8,45; 36,86] 0,0027
Subgruppe: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit: Nein					
Gepoolte Population					
24 Wochen	38	10 (26,3) / 0 (0,0)	31	10 (32,3) / 0 (0,0)	NE NE -5,59 [-27,33; 16,14] 0,6208
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TCS: Topische Kortikosteroide					

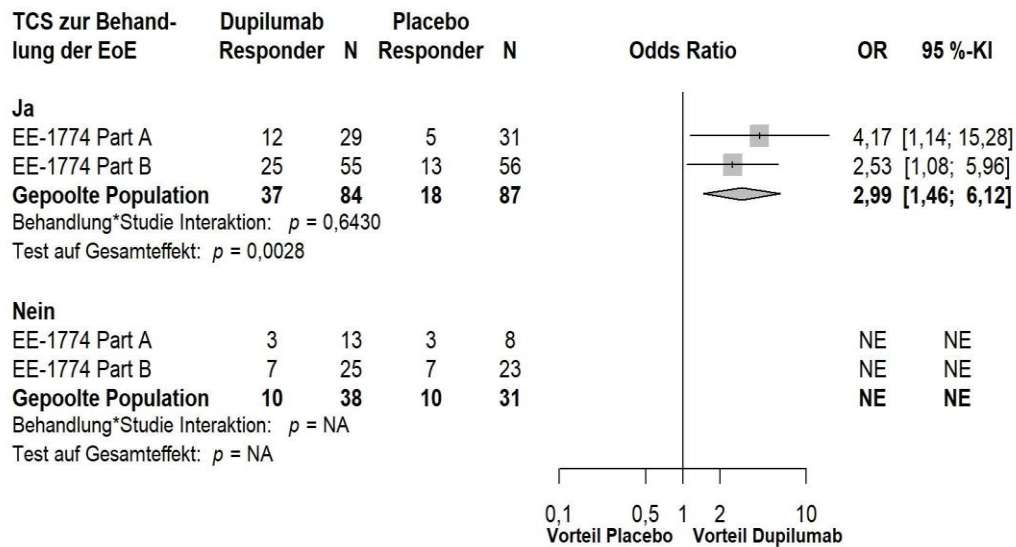


Abbildung 4-180: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Odds Ratio)

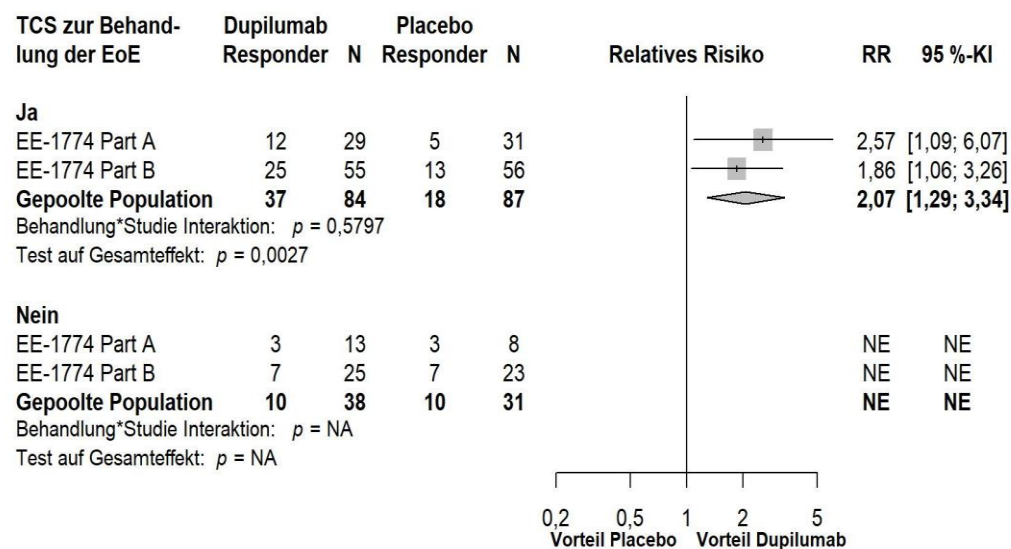


Abbildung 4-181: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score für die Subgruppe TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B

zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Relatives Risiko)

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

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppe inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS zur Behandlung der EoE

Tabelle 4-89: Ergebnisse für die Subgruppenanalyse inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS zur Behandlung der EoE aus Studienteil B

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0345)												
Subgruppe: Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS zur Behandlung der EoE: Ja												
24 Wochen	33	3,00 (1,323)	30	1,94 (1,141)	-1,01 (0,215)	38	2,82 (1,291)	34	2,47 (1,218)	-0,41 (0,205)	-0,60 [-1,124; -0,078] 0,0243	-0,56 [-1,042; -0,072]
Subgruppe: Inadäquates Ansprechen, Kontraindikation und/oder Intoleranz gegenüber TCS zur Behandlung der EoE: Nein												
24 Wochen	40	2,35 (0,975)	35	1,88 (1,034)	-0,45 (0,183)	38	2,50 (1,268)	33	1,84 (1,148)	-0,61 (0,179)	0,15 [-0,304; 0,613] 0,5099	0,16 [-0,314; 0,632]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.												
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: Topische Kortikosteroide												

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

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte

Tabelle 4-90: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse atopische Dermatitis in der Vorgeschichte aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte: Ja												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0277)												
24 Wochen	15	7,73 (5,271)	15	4,73 (5,763)	-3,50 (1,532)	20	9,40 (6,073)	18	4,14 (5,086)	-4,55 (1,368)	1,05 [-2,630; 4,736] 0,5753	0,20 [-0,495; 0,891]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0372)												
24 Wochen	21	8,43 (5,249)	21	4,86 (5,668)	-3,43 (1,270)	29	9,45 (6,631)	24	4,88 (5,703)	-3,99 (1,110)	0,56 [-2,359; 3,486] 0,7054	0,11 [-0,470; 0,695]
Subgruppe: Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte: Nein												
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	58	11,55 (6,821)	50	4,96 (5,738)	-6,07 (0,751)	56	9,88 (7,802)	49	6,93 (5,975)	-3,20 (0,787)	-2,87 [-4,693; -1,044] 0,0021	-0,61 [-0,999; -0,222]
Gepoolte Population												
24 Wochen	89	10,71 (6,846)	79	4,58 (5,247)	-5,96 (0,574)	83	10,40 (7,703)	72	7,11 (6,217)	-3,27 (0,626)	-2,69 [-4,123; -1,266] 0,0002	-0,60 [-0,918; -0,282]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores												
Subgruppe: Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte: Ja												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0476)												
24 Wochen	15	2,47 (1,302)	15	1,80 (1,146)	-0,65 (0,268)	20	2,50 (1,235)	18	1,65 (0,900)	-0,71 (0,240)	0,07 [-0,575; 0,706] 0,8416	0,07 [-0,616; 0,755]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0387)												
24 Wochen	21	2,43 (1,207)	21	1,71 (1,007)	-0,68 (0,225)	29	2,38 (1,208)	24	1,71 (0,868)	-0,65 (0,199)	-0,03 [-0,547; 0,484] 0,9038	-0,04 [-0,615; 0,544]
Subgruppe: Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte: Nein												
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	58	3,00 (1,427)	50	1,71 (0,823)	-1,29 (0,136)	56	2,79 (1,411)	49	2,23 (1,071)	-0,70 (0,142)	-0,59 [-0,921; -0,259] 0,0005	-0,69 [-1,085; -0,305]
Gepoolte Population												
24 Wochen	89	2,76 (1,323)	79	1,64 (0,780)	-1,19 (0,106)	83	2,80 (1,350)	72	2,27 (1,127)	-0,57 (0,116)	-0,62 [-0,882; -0,353] < 0,0001	-0,75 [-1,065; -0,427]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12- < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

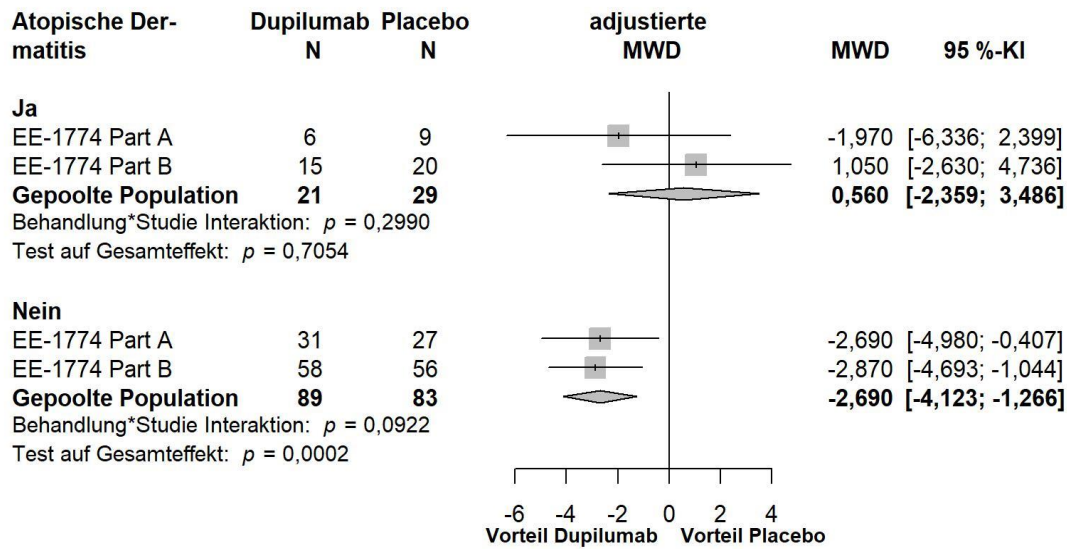


Abbildung 4-182: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

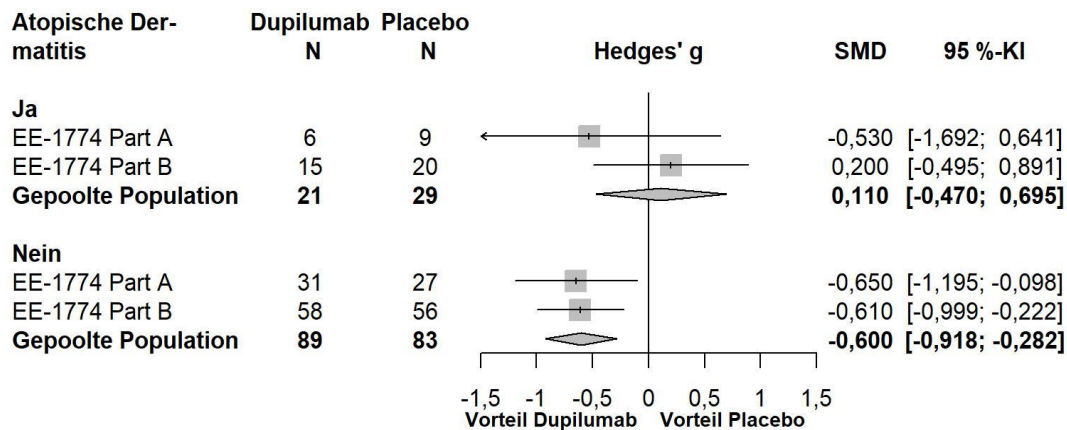


Abbildung 4-183: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

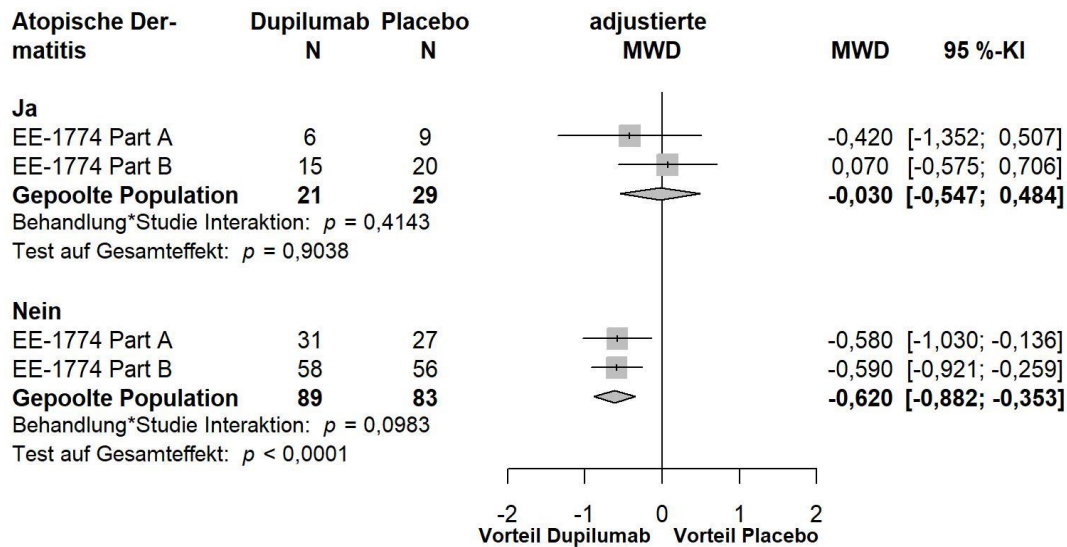


Abbildung 4-184: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

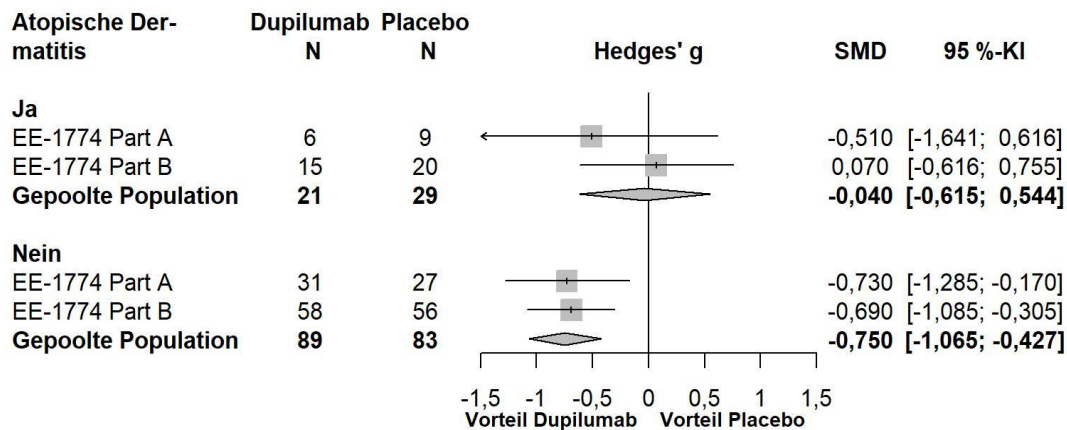


Abbildung 4-185: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

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

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte

Tabelle 4-91: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Asthma bronchiale in der Vorgeschichte aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Asthma bronchiale in der Vorgeschichte: Ja												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0300)												
24 Wochen	32	10,31 (7,100)	30	5,88 (6,486)	-4,05 (0,981)	27	8,26 (6,466)	23	4,44 (5,363)	-4,42 (1,048)	0,37 [-2,336; 3,077] 0,7883	0,07 [-0,459; 0,605]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0141)												
24 Wochen	44	9,93 (6,578)	42	5,71 (5,937)	-3,87 (0,792)	40	8,85 (6,867)	32	5,12 (5,599)	-3,92 (0,895)	0,05 [-2,096; 2,188] 0,9664	0,01 [-0,447; 0,466]
Subgruppe: Asthma bronchiale in der Vorgeschichte: Nein												
EE-1774, Teil B												
24 Wochen	41	11,12 (6,404)	35	4,17 (4,964)	-6,91 (0,907)	49	10,57 (7,735)	44	7,16 (5,938)	-3,67 (0,834)	-3,24 [-5,306; -1,170] 0,0022	-0,68 [-1,117; -0,246]
Gepoolte Population												
24 Wochen	66	10,50 (6,673)	58	3,91 (4,749)	-6,67 (0,681)	72	10,88 (7,665)	64	7,32 (6,323)	-3,45 (0,662)	-3,22 [-4,814; -1,626] < 0,0001	-0,71 [-1,065; -0,360]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Subgruppe: Asthma bronchiale in der Vorgeschichte: Ja												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0245)												
24 Wochen	32	3,69 (2,879)	30	2,09 (2,570)	-1,51 (0,440)	27	3,15 (2,583)	23	1,43 (2,291)	-1,99 (0,471)	0,47 [-0,743; 1,689] 0,4456	0,21 [-0,323; 0,735]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0235)												
24 Wochen	44	3,57 (2,662)	42	1,82 (2,359)	-1,70 (0,384)	40	3,20 (2,681)	32	1,58 (2,307)	-1,83 (0,427)	0,14 [-0,892; 1,162] 0,7966	0,06 [-0,391; 0,510]
Subgruppe: Asthma bronchiale in der Vorgeschichte: Nein												
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	41	4,15 (2,265)	35	1,20 (1,960)	-2,99 (0,402)	49	3,78 (2,967)	44	2,34 (2,431)	-1,69 (0,368)	-1,30 [-2,212; -0,378] 0,0057	-0,62 [-1,056; -0,180]
Gepoolte Population												
24 Wochen	66	3,92 (2,413)	58	1,14 (1,857)	-2,84 (0,309)	72	3,86 (2,884)	64	2,41 (2,534)	-1,51 (0,299)	-1,32 [-2,044; -0,601] 0,0003	-0,64 [-0,993; -0,292]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW:												

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

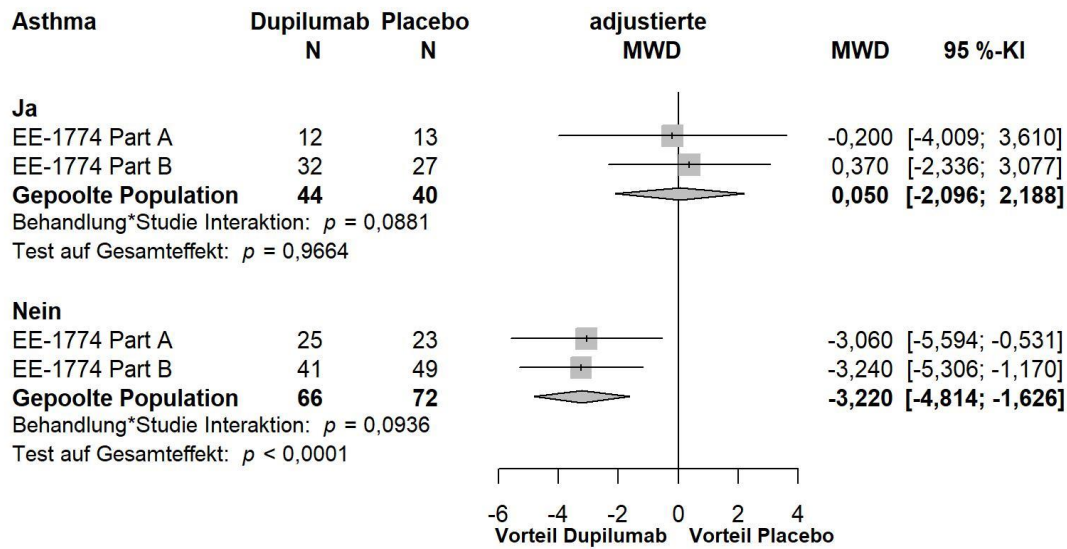


Abbildung 4-186: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

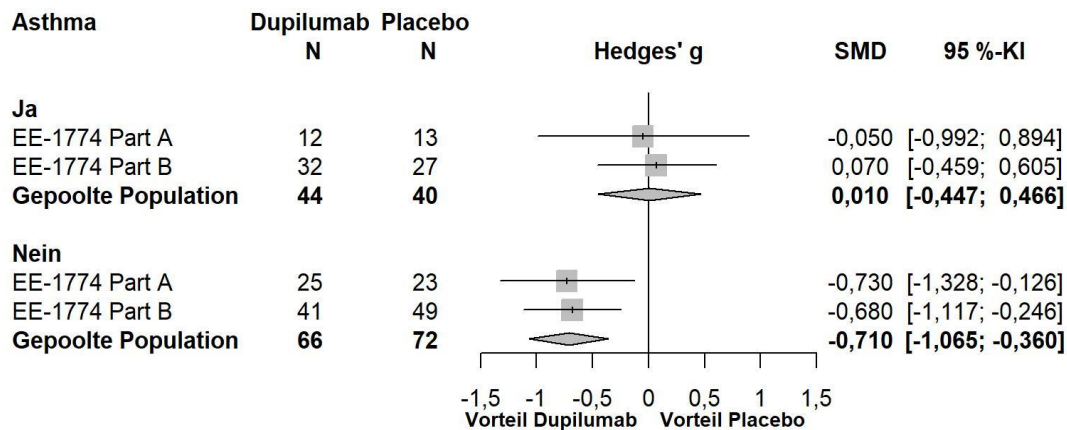


Abbildung 4-187: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

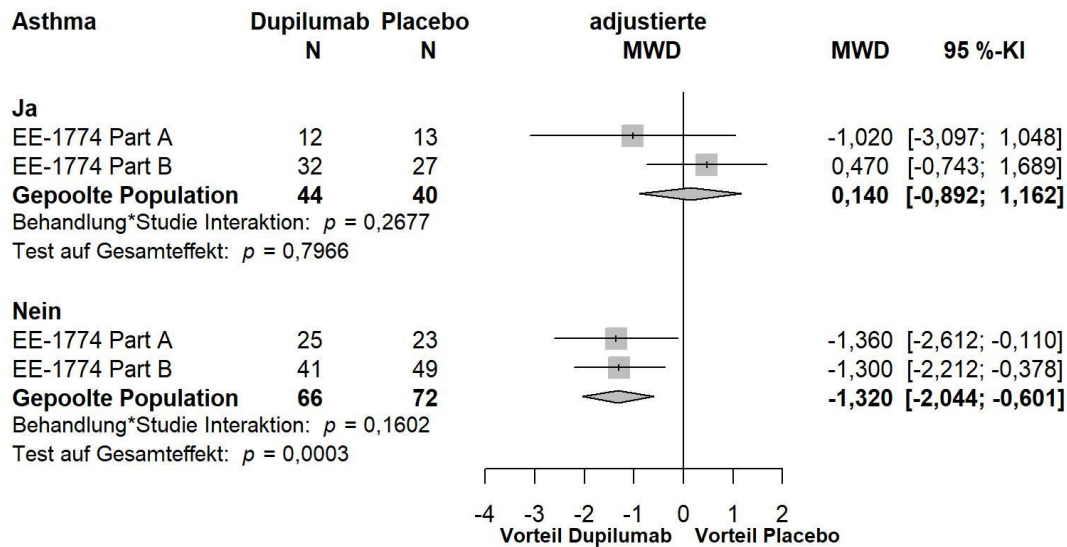


Abbildung 4-188: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

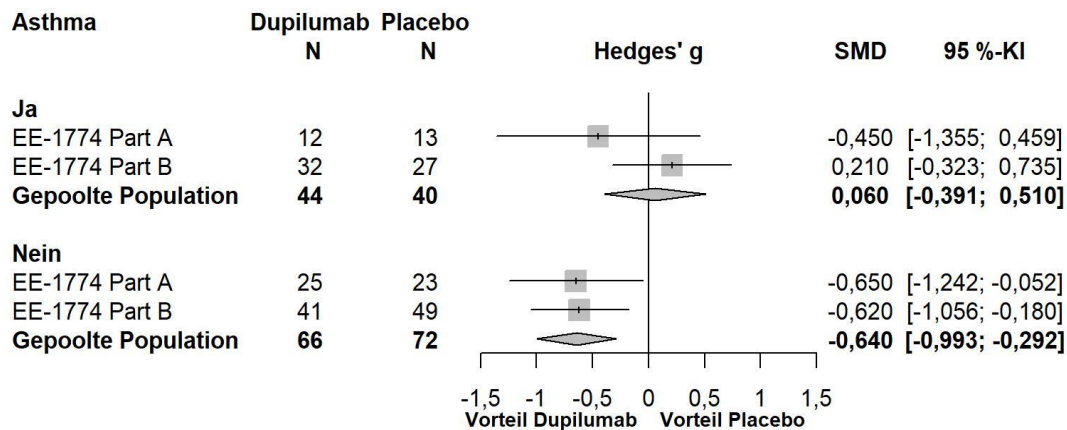


Abbildung 4-189: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

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

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte

Tabelle 4-92: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse allergische Rhinitis in der Vorgeschichte aus den Studienteilen A und B sowie der gepoolten Population

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW +Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EoE-SQ: Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Ja												
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0225)												
24 Wochen	67	9,99 (6,161)	62	5,03 (5,740)	-4,83 (0,652)	70	9,73 (7,036)	60	5,71 (5,693)	-3,98 (0,670)	-0,86 [-2,526; 0,814] 0,3149	-0,18 [-0,526; 0,169]
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Nein												
Gepoolte Population												
24 Wochen	43	10,72 (7,311)	38	4,01 (4,538)	-6,54 (0,831)	42	10,86 (8,065)	36	7,90 (6,669)	-2,65 (0,869)	-3,89 [-5,788; -1,984] < 0,0001	-0,92 [-1,374; -0,471]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Ja												
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0174)												
24 Wochen	67	2,57 (2,856)	62	1,78 (2,457)	-0,59 (0,235)	70	2,61 (2,773)	60	1,65 (2,254)	-0,78 (0,243)	0,19 [-0,417; 0,789] 0,5462	0,11 [-0,241; 0,456]
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Nein												
Gepoolte Population												

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW +Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	43	2,53 (2,667)	38	1,02 (1,729)	-1,74 (0,333)	42	2,88 (3,195)	36	2,19 (2,484)	-0,72 (0,350)	-1,02 [-1,784; -0,259] 0,0087	-0,60 [-1,056; -0,153]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Ja												
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0196)												
24 Wochen	67	3,75 (2,625)	62	1,93 (2,181)	-1,93 (0,276)	70	3,74 (2,738)	60	2,35 (2,230)	-1,43 (0,286)	-0,50 [-1,210; 0,205] 0,1638	-0,25 [-0,597; 0,101]
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Nein												
Gepoolte Population												
24 Wochen	43	4,23 (3,100)	38	1,43 (1,929)	-2,69 (0,364)	42	3,93 (3,204)	36	3,13 (2,683)	-0,81 (0,385)	-1,88 [-2,720; -1,037] < 0,0001	-1,02 [-1,480; -0,564]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Ja												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0378)												
24 Wochen	45	2,22 (1,380)	40	1,71 (1,048)	-0,46 (0,136)	50	2,12 (1,206)	44	1,66 (0,824)	-0,49 (0,128)	0,03 [-0,314; 0,380] 0,8515	0,04 [-0,385; 0,466]
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0407)												

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW +Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	67	2,13 (1,278)	62	1,71 (0,992)	-0,34 (0,108)	70	2,11 (1,198)	60	1,74 (0,967)	-0,31 (0,112)	-0,03 [-0,304; 0,251] 0,8511	-0,03 [-0,381; 0,314]
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Nein												
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	28	2,25 (1,076)	25	1,54 (0,933)	-0,71 (0,196)	26	1,85 (1,047)	23	1,94 (1,074)	-0,08 (0,210)	-0,63 [-1,093; -0,177] 0,0066	-0,78 [-1,348; -0,218]
Gepoolte Population												
24 Wochen	43	2,07 (1,142)	38	1,43 (0,822)	-0,71 (0,144)	42	2,07 (1,218)	36	1,91 (0,997)	-0,22 (0,151)	-0,49 [-0,815; -0,158] 0,0038	-0,67 [-1,116; -0,216]
EoE-SQ: Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert												
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Ja												
EE-1774 Teil B (Interaktions-p-Wert: 0,0394)												
24 Wochen	45	2,80 (1,424)	40	1,77 (0,981)	-1,12 (0,143)	50	2,80 (1,325)	44	1,94 (0,914)	-0,91 (0,136)	-0,21 [-0,574; 0,153] 0,2572	-0,25 [-0,672; 0,180]

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

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW +Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Gepoolte Population (Interaktions-p-Wert: 0,0082)												
24 Wochen	67	2,66 (1,286)	62	1,72 (0,885)	-1,02 (0,111)	70	2,73 (1,296)	60	1,97 (0,951)	-0,76 (0,114)	-0,26 [-0,542; 0,025] 0,0740	-0,32 [-0,668; 0,031]
Subgruppe: Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte: Nein												
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	28	3,04 (1,401)	25	1,65 (0,733)	-1,25 (0,207)	26	2,54 (1,449)	23	2,33 (1,262)	-0,33 (0,216)	-0,92 [-1,397; -0,435] 0,0002	-1,07 [-1,635; -0,509]
Gepoolte Population												
24 Wochen	43	2,77 (1,342)	38	1,54 (0,715)	-1,18 (0,168)	42	2,62 (1,378)	36	2,37 (1,264)	-0,28 (0,177)	-0,90 [-1,290; -0,517] < 0,0001	-1,05 [-1,504; -0,603]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> ; EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

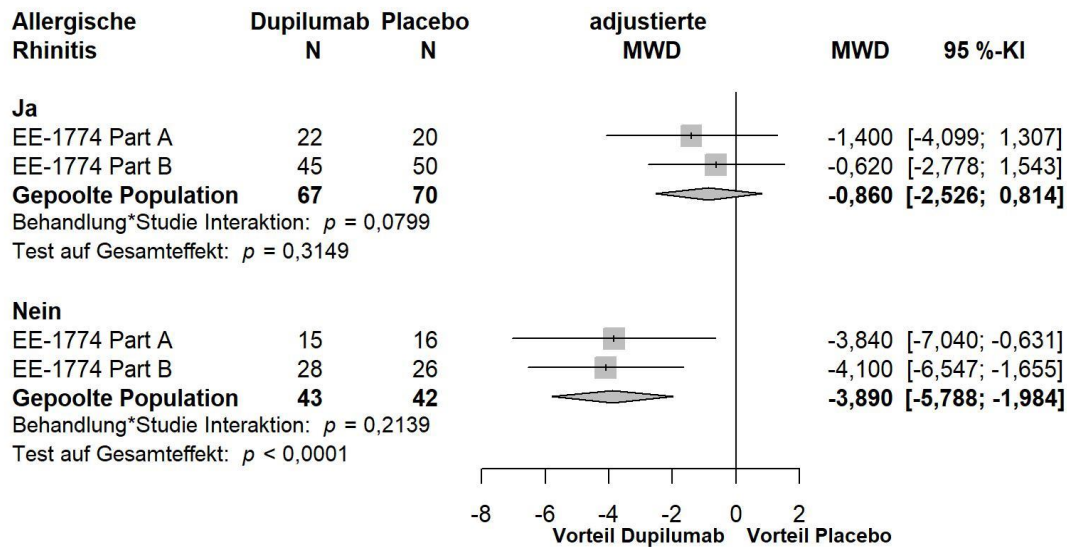


Abbildung 4-190: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

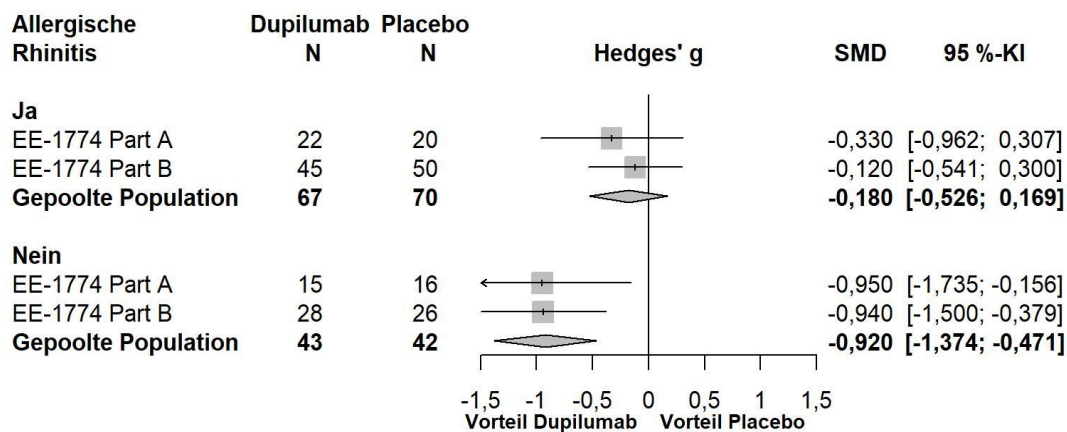


Abbildung 4-191: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

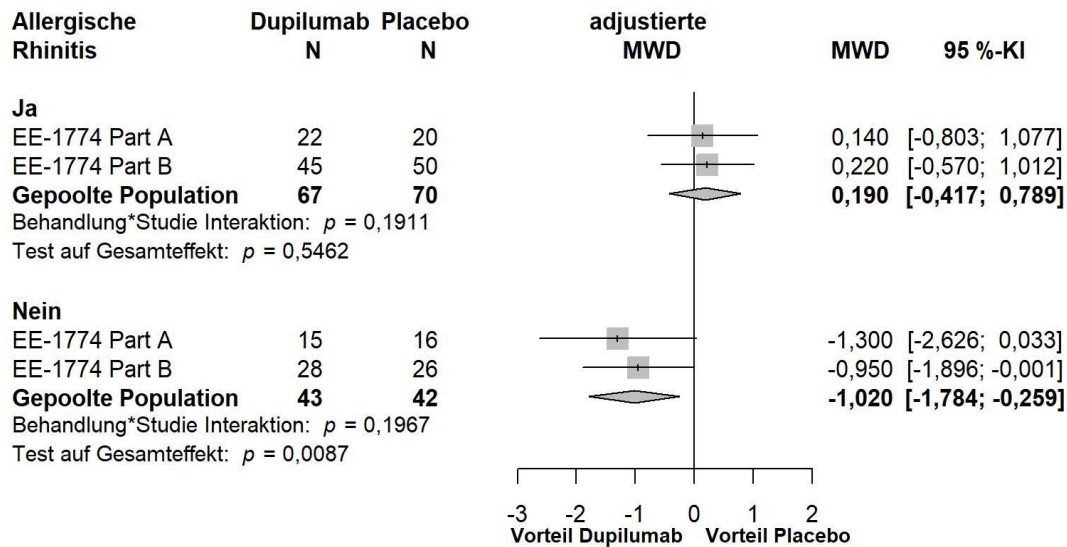


Abbildung 4-192: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

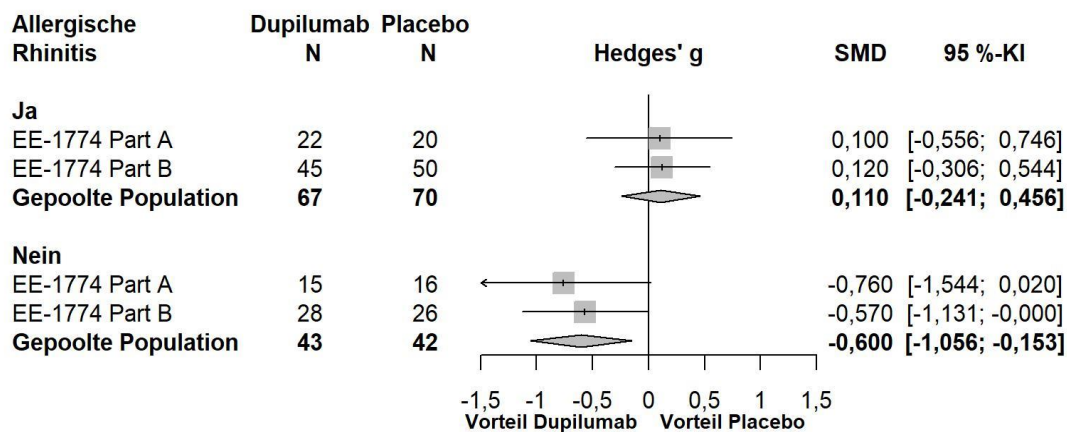


Abbildung 4-193: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

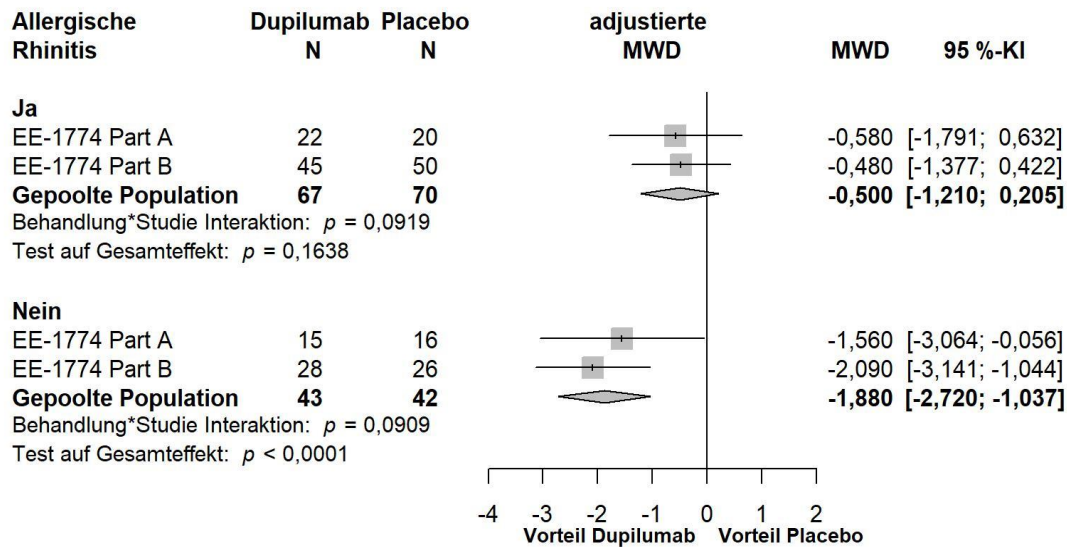


Abbildung 4-194: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

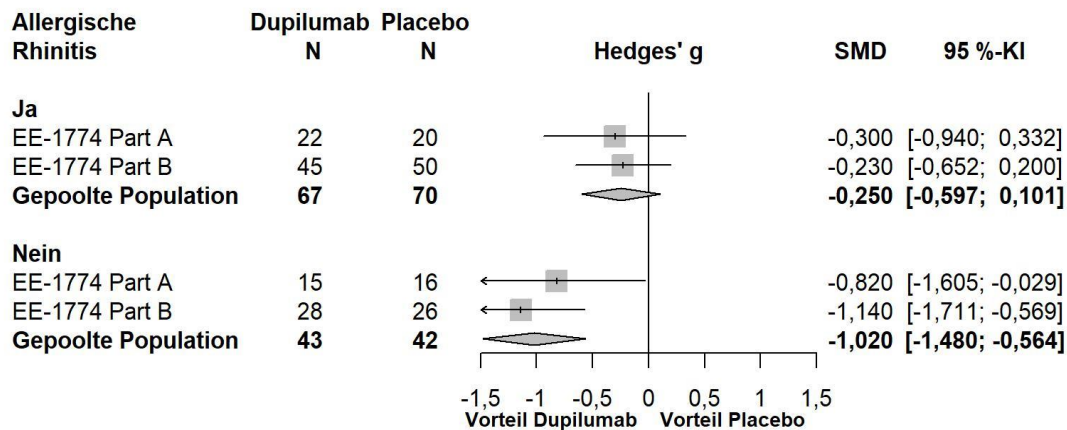


Abbildung 4-195: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

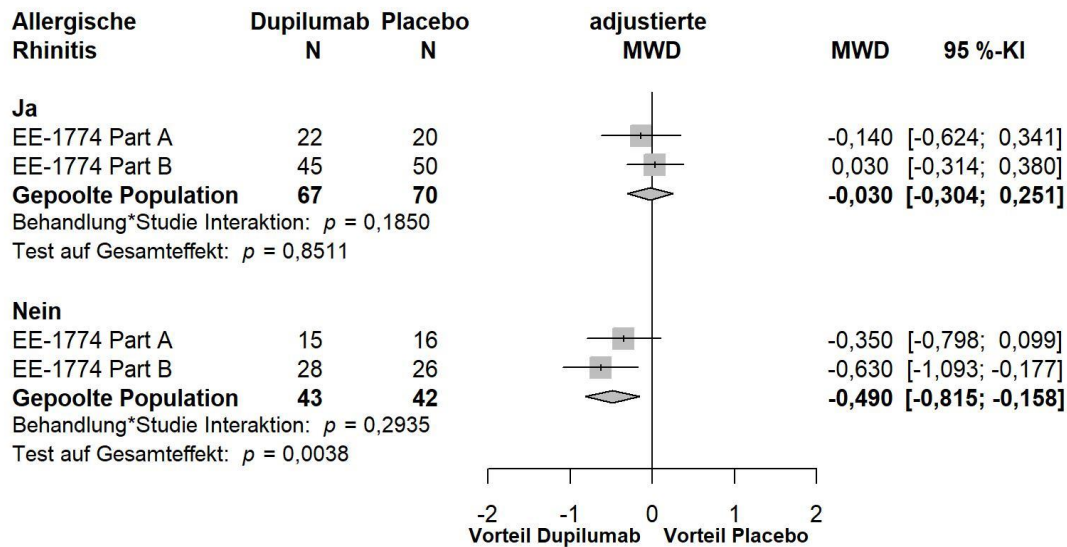


Abbildung 4-196: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

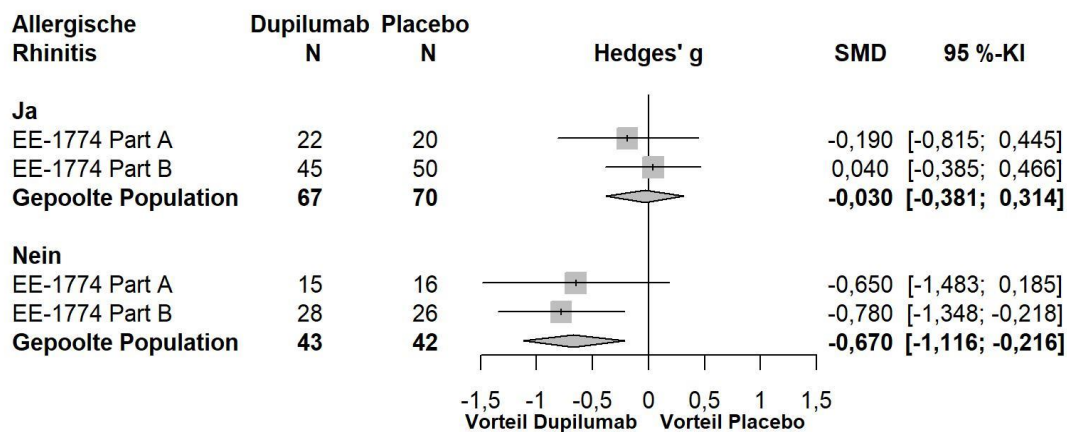


Abbildung 4-197: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeit-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

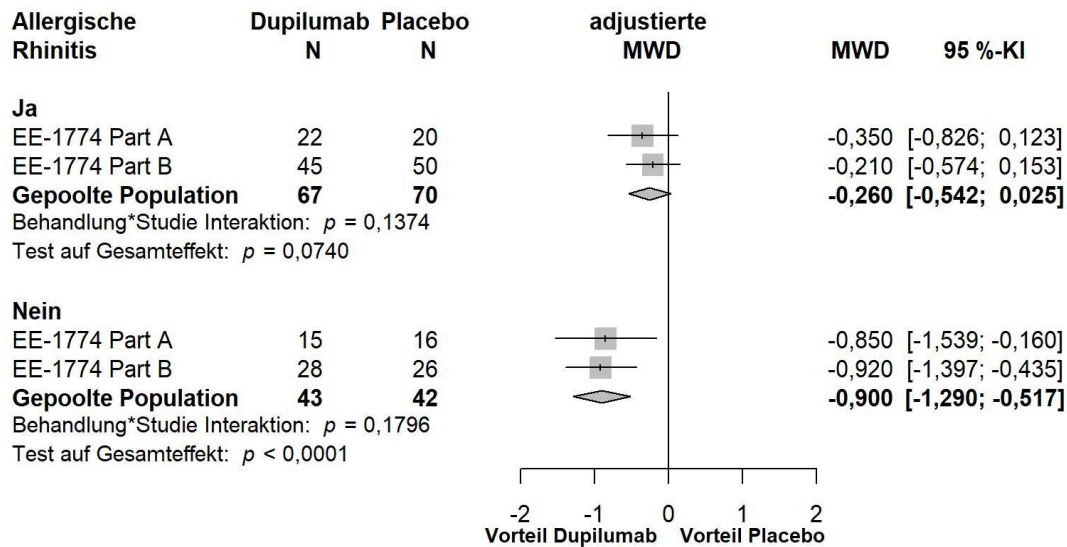


Abbildung 4-198: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (adjustierte Mittelwertdifferenz)

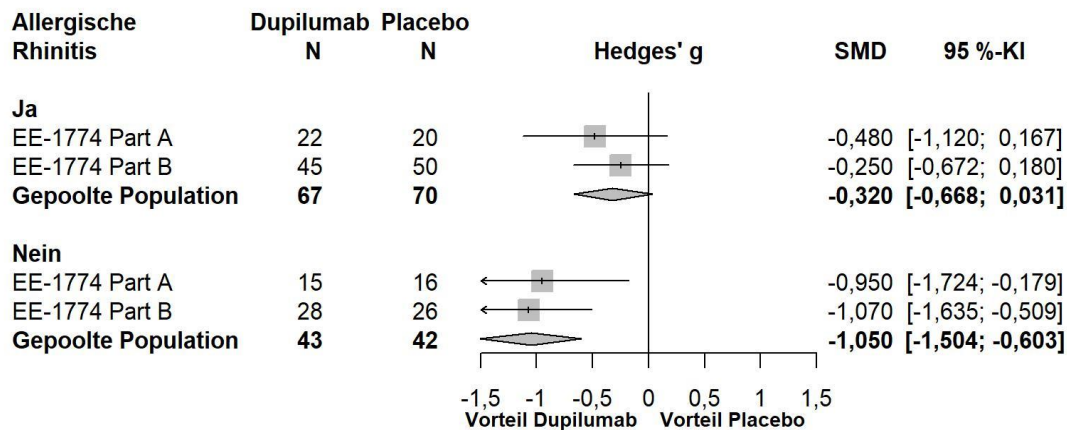


Abbildung 4-199: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Subgruppe allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja; nein) in den Studienteilen EE-1774 A und B zu Woche 24; Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie vs. Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (Hedges' g)

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-93: Liste der eingeschlossenen RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
EE-1774 Teil A	[45]	[42-44]	[41]
EE-1774 Teil B	[46]	[42-44]	[41]

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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: 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 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-99: 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 4-100: 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 4-101: 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 4-102: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: 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 4-104: 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 Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studienteile A und B der Phase-III-Studie EE-1774. Bei den Studienteilen A und B handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien und damit um Evidenz der Stufe Ib. Die Studienteile wurden als unabhängige Studien ohne Überschneidung der Studienpopulationen durchgeführt. Die betrachteten Endpunkte in den Studien sind hinreichend validiert und stellen patientenrelevante Effekte dar. Die Studien weisen endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf.

Die Ergebnisse der beiden Studienteile A und B wurden in einer IPD-Meta-Analyse zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a und hat somit eine hohe Aussagekraft. Auf Basis der IPD-Meta-Analyse sowie homogenen Ergebnissen und einer vorliegenden statistischen Signifikanz kann die Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, als *Beleg* gewertet werden.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

In den Studienteilen A und B wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab + Hintergrund- und Notfalltherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrund- und Notfalltherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Diese Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Neben den Gesamtstudien weisen auch die Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, sodass die dargestellten Endpunkte insgesamt als valide zu betrachten sind.

Die Studienteile A und B der Studie EE-1774 untersuchten Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE. Alle eingeschlossenen Patienten hatten zu Baseline bereits eine mindestens achtwöchige Therapie mit Hochdosis-PPI hinter sich, und zwar entweder in der Vergangenheit oder während des Screenings. Außerdem hatten die eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn mehrheitlich bereits eine Therapie mit TCS zur Behandlung der EoE gehabt, die wiederum bei der Mehrheit der Patienten erfolglos war. Patienten, die in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn TCS einnahmen, waren von der Studie ausgeschlossen. Weitere häufige Vortherapien der Patienten waren Eliminationsdiät und/oder Ösophagusdilatation. Obwohl konventionelle Therapien bei den Patienten bereits weitgehend ausgeschöpft waren, zeigten sie

weiterhin histologische Anzeichen sowie schwerwiegende und häufig auftretenden Symptome der EoE, d. h. die EoE-Erkrankung war bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv unzureichend kontrolliert. Somit entspricht die Studienpopulation der Zielpopulation von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Während der Studie führte die Mehrheit der Patienten, ihre bestehende PPI-Therapie fort. Bestehende Eliminationsdiäten wurden ebenfalls von den Patienten fortgesetzt. Patienten, die während der Studie eine solche Therapie benötigten – z. B. aufgrund unerträglicher EoE-Symptome – durften während der gesamten Studiendauer SCS, TCS oder eine Ösophagusdilatation erhalten. In die im Dossier dargestellten Analysen gingen Patienten auch nach Erhalt einer Notfalltherapie ein. Somit ist die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit Budesonid und PPI als möglichen Komparatoren in der Studie hinreichend umgesetzt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In Tabelle 4-106 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle

medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, zusammengefasst.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt gemäß der AM-NutzenV § 5 Abs. 7 [55]. Es wird die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung in die Beurteilung einbezogen.

Liegen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Um die Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde in Anlehnung an einen Vorschlag des IQWiG auf Grundlage des 95 %-KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationschema angewendet [56].

Tabelle 4-105: Schwellenwerte zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens mittels 95 %-KI des Hedges' g

		Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,5	Nicht besetzt
	Beträchtlich	0,3	0,4
	Gering	0,2	0,2
Quelle: Angelehnt an IQWiG-Methodenpapier 6.1 [56]			

In der Studie EE-1774 wurde Dupilumab gemäß deutscher Fachinformation verabreicht, wobei die Studienpopulation gemäß Alter, Geschlecht, Vor-, Hintergrund- und Notfalltherapien der erwarteten Zielpopulation in Deutschland inklusive der empfohlenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten entspricht. Die Ergebnisse der Studie EE-1774 sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Tabelle 4-106: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Mortalität			
Anzahl UE mit Todesfolge		Keine Ereignisse aufgetreten	Größerer oder geringerer Nutzen nicht belegt
Morbidität			

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)			
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	OR	23,64 [9,89; 56,55]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	9,52 [4,53; 19,98]; < 0,0001	
	RD	54,67 [44,81; 64,52]; < 0,0001	
DSQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	OR	2,99 [1,75; 5,12]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	1,72 [1,31; 2,25]; < 0,0001	
	RD	26,57 [13,83; 39,30]; 0,0001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2,3 und 4)	OR	3,30 [1,92; 5,67]; < 0,0001	
	RR	2,00 [1,46; 2,76]; < 0,0001	
	RD	28,25 [15,84; 40,67]; < 0,0001	
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert	MWD	-10,47 [-14,277; -6,670]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,72 [-0,980; -0,458]	
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert	MWD	-14,68 [-20,081; -9,272]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,71 [-0,968; -0,447]	
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert	MWD	-4,31 [-6,200; -2,413]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,59 [-0,854; -0,332]	
EoE-SQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	OR	1,39 [0,81; 2,38]; 0,2304	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,24 [0,88; 1,76]; 0,2151	
	RD	7,65 [-4,75; 20,05]; 0,2258	
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,97 [-3,251; -0,679]; 0,0027	
	Hedges'g	-0,43 [-0,705; -0,147]	
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,77 [-1,358; -0,172]; 0,0115	
	Hedges'g	-0,36 [-0,632; -0,080]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,27 [-0,758; 0,218]; 0,2787	
	Hedges'g	-0,15 [-0,435; 0,125]	
Veränderung des Symptoms	MWD	-0,98 [-1,539; -0,412]; 0,0007	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	Hedges'g	-0,49 [-0,770; -0,206]	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	OR	1,87 [1,05; 3,30]; 0,0325	
	RR	1,54 [1,04; 2,29]; 0,0315	
	RD	13,34 [1,33; 25,35]; 0,0304	
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,64 [-2,384; -0,890]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,61 [-0,891; -0,332]	
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,31 [-0,543; -0,077]; 0,0092	
	Hedges'g	-0,37 [-0,642; -0,091]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,20 [-0,417; 0,018]; 0,0721	
	Hedges'g	-0,26 [-0,534; 0,023]	
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,49 [-0,722; -0,249]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,58 [-0,856; -0,296]	
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,36 [-0,639; -0,090]; 0,0092	
	Hedges'g	-0,37 [-0,649; -0,092]	
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,33 [-0,489; -0,174]; < 0,0001	
	Hedges'g	-0,58 [-0,853; -0,303]	
Dysphagie-PGIC			
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2)	OR	4,81 [2,59; 8,94]; < 0,0001	
	RR	1,55 [1,30; 1,85]; < 0,0001	
	RD	30,54 [19,60; 41,47]; < 0,0001	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	OR	4,58 [2,64; 7,94]; < 0,0001	
	RR	2,07 [1,56; 2,74]; < 0,0001	
	RD	35,97 [24,22; 47,72]; < 0,0001	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0	OR	4,68 [2,45; 8,91]; < 0,0001	
	RR	2,99 [1,84; 4,84]; < 0,0001	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
(„sehr viel besser“)	RD	28,34 [17,67; 39,01]; < 0,0001	
Dysphagie-PGIS			
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	OR	3,47 [1,88; 6,39]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	2,40 [1,54; 3,76]; 0,0001	
	RD	23,93 [12,97; 34,90]; < 0,0001	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	OR	0,80 [0,48; 1,33]; 0,3862	
	RR	0,88 [0,67; 1,17]; 0,3880	
	RD	-5,63 [-18,33; 7,06]; 0,3844	
Notfalltherapie			
Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie	OR	0,29 [0,06; 1,33]; 0,0804	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,29 [0,06; 1,33]; 0,1097	
	RD	-4,27 [-9,20; 0,66]; 0,0897	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EoE-IQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	OR	2,39 [1,39; 4,11]; 0,0017	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,64 [1,21; 2,24]; 0,0016	
	RD	20,39 [8,05; 32,73]; 0,0016	
Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert	MWD	-0,34 [-0,492; -0,183]; < 0,0001	
	Hedges' g	-0,61 [-0,885; -0,330]	
Verträglichkeit			
Gesamtraten			
UE	OR	1,87 [0,98; 3,57]; 0,0582	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,13 [0,99; 1,28]; 0,0795	
	RD	9,52 [-0,76; 19,80]; 0,0694	
Schwere UE	OR	4,08 [0,84; 19,86]; 0,0809	
	RR	3,85 [0,83; 17,84]; 0,0850	
	RD	4,92 [-1,86; 11,71]; 0,1543	
SUE	OR	3,50 [0,71; 17,36]; 0,1244	
	RR	3,36 [0,71; 15,97]; 0,1271	
	RD	4,11 [-0,66; 8,88]; 0,0907	
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	1,46 [0,24; 9,00]; 0,6818	
	RR	1,44 [0,24; 8,54]; 0,6853	
	RD	1,43 [-3,82; 6,68]; 0,5917	

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

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
UESI	OR	2,34 [0,58; 9,35]; 0,2290	
	RR	2,24 [0,59; 8,49]; 0,2348	
	RD	3,67 [-3,31; 10,66]; 0,3014	
UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR	0,69 [0,38; 1,25]; 0,2159	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,75 [0,48; 1,18]; 0,2120	
	RD	-6,78 [-17,75; 4,19]; 0,2247	
PT: Diarrhö	OR	0,27 [0,07; 1,01] 0,0525	
	RR	0,29 [0,08; 1,02] 0,0545	
	RD	-6,58 [-12,36; -0,79] 0,0260	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR	0,23 [0,08; 0,66] 0,0061	
	RR	0,27 [0,10; 0,70] 0,0071	
	RD	-13,10 [-23,26; -2,94] 0,0118	
PT: Ausschlag ^a EE-1774 Teil A	OR	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344	
	RR	NE	
	RD	NE	
PT: Atopische Dermatitis ^a EE-1774 Teil A	OR	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344	
	RR	NE	
	RD	NE	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR	0,59 [0,28; 1,23] 0,1580	
	RR	0,64 [0,34; 1,20] 0,1613	
	RD	-6,54 [-15,48; 2,40] 0,1511	
PT: Kopfschmerzen	OR	0,56 [0,22; 1,42] 0,2219	
	RR	0,59 [0,25; 1,38] 0,2248	
	RD	-4,61 [-11,78; 2,56] 0,2067	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,07 [0,64; 1,80] 0,7973	
	RR	1,04 [0,77; 1,41] 0,7967	
	RD	1,63 [-10,90; 14,17] 0,7975	
PT: Erythem an der Injektionsstelle	OR	0,74 [0,33; 1,66] 0,4654	
	RR	0,76 [0,37; 1,57] 0,4635	
	RD	-2,90 [-10,99; 5,19] 0,4807	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	1,12 [0,58; 2,16] 0,7266	
	RR	1,09 [0,64; 1,86] 0,7387	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	RD		
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	RD	2,07 [-7,87; 12,00] 0,6822	
	OR	5,33 [1,49; 19,05] 0,0103	
	RR	4,80 [1,42; 16,24] 0,0120	
	RD	9,73 [3,20; 16,26] 0,0036	
PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	OR	1,55 [0,58; 4,18] 0,3809	
	RR	1,50 [0,60; 3,76] 0,3836	
	RD	3,10 [-3,55; 9,75] 0,3599	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	1,42 [0,80; 2,52] 0,2239	
	RR	1,29 [0,85; 1,94] 0,2268	
	RD	7,11 [-4,31; 18,52] 0,2212	
PT: Nasopharyngitis EE-1774 Teil A	OR	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143	
	RR	1,16 [0,33; 4,09] 0,8144	
	RD	1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen EE-1774 Teil A	OR	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143	
	RR	1,16 [0,33; 4,09] 0,8144	
	RD	1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136	
SOC: Untersuchungen EE-1774 Teil A	OR	0,67 [0,14; 3,30] 0,6214	
	RR	0,70 [0,16; 2,98] 0,6219	
	RD	-3,11 [-15,61; 9,38] 0,6212	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	0,78 [0,38; 1,60] 0,4926	
	RR	0,81 [0,44; 1,50] 0,5041	
	RD	-3,63 [-12,75; 5,48] 0,4331	

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studienteile EE-1774 A und B. Sofern die Kriterien der Dossievorlage nicht auf die Darstellung der SOC und PT der IPD-Meta-Analyse zutreffen, werden die Ergebnisse auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Die Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind in grau hervorgehoben und die Effektschätzer markiert.

a: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio nach Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt.

DSQ: *Dysphagia Symptom Questionnaire*; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: *EoE-Impact Questionnaire*; EoE-SQ: *EoE-Symptom Questionnaire*; EOS: Intraepitheliale ösophageale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; KI: Konfidenzintervall; MWD: adjustierte Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PGIC: *Patient Global Impression of Change of Dysphagia*; PGIS: *Patient Global Impression of Severity of Dysphagia*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

Zusatznutzen von Dupilumab

Der Zusatznutzen von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Dabei

handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Mortalität

Da in der Studie EE-1774 keine Todesfälle auftraten, lässt sich für die Mortalität weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Dupilumab nachweisen.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergibt sich für die Therapie mit Dupilumab ein erheblicher Zusatznutzen. Dieser basiert auf einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Schluckbeschwerden und der damit verbundenen Schmerzen sowie der Verbesserung bzw. Linderung weiterer EoE-Symptome. Die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte spiegeln sich in einer signifikanten Reduktion der zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation, gemessen als Reduktion der Eosinophileninfiltration in das Ösophagusgewebe, wider.

EoE-Patienten leiden häufig an Schluckbeschwerden, die sich als ein Steckenbleiben der Nahrung äußern und in schwerwiegenden Fällen eine Behandlung in der Notaufnahme erfordern. Um das Steckenbleiben der Nahrung zu verhindern, entwickeln die betroffenen Patienten Strategien wie Husten oder Würgen und werden dadurch beim Essen - einer schlicht lebensnotwendigen und den Alltag bestimmenden Funktion - stark beeinträchtigt. In Folge meiden die Patienten das Essen in Gesellschaft, wodurch es zu psychosozialen Beeinträchtigungen der Patienten kommt. Somit handelt es sich bei den Schluckbeschwerden und den damit verbundenen Schmerzen um schwerwiegende Symptome und um patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität.

Für die Verbesserung der Schluckbeschwerden, erhoben mittels DSQ, zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse des DSQ-Gesamtscores und des modifizierten DSQ-Gesamtscores einschließlich des Symptoms „Schmerz“ bestätigen den Vorteil von Dupilumab. Gemessen am 95 %-KI des Hedges' g ergibt sich ein klinisch relevanter und beträchtlicher Zusatznutzen von Dupilumab. Weiterhin zeigt sich unter Dupilumab eine Verbesserung des Schweregrads der Schluckbeschwerden, gemessen mittels Dysphagie-PGIS, sowie der Veränderung der Schwierigkeiten beim Schlucken der Nahrung seit Therapiebeginn zu Woche 24 (Dysphagie-PGIC). Im Dupilumab-Arm waren zu Woche 24 41,0 % der Patienten symptomfrei (Dysphagie-PGIS= 1) und damit ein mehr als doppelt so hoher Anteil als im Placebo-Arm (16,9 %). Die Therapie mit Dupilumab führte außerdem zu einer deutlichen Reduktion der Schmerzen beim Schlucken der Nahrung (DSQ).

Daten aus der 28-wöchigen offenen Verlängerungsstudie (Teil C der Studie EE-1774), die sich an die 24-wöchigen Studienteile A und B anschloss, bestätigen die Aufrechterhaltung des Vorteils von Dupilumab über die Behandlungsdauer von insgesamt 52 Wochen. Somit kann von einem langfristigen Effekt von Dupilumab ausgegangen werden. Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt DSQ, Dysphagie-PGIC und Dysphagie-PGIS jeweils ein **erheblicher Zusatznutzen** von Dupilumab gegenüber der zVT.

Der EoE-SQ erfasst neben der Dysphagie weitere patientenrelevante Symptome der EoE. Auch für diese Symptome zeigen sich unter Dupilumab eine statistisch signifikante Verbesserung bezogen auf den Schweregrad bzw. die Häufigkeit. Insbesondere für die Symptome „Brustschmerzen“, „brennendes Gefühl in der Brust“, „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ und „Erbrechen“ ergibt sich ein Vorteil im Schweregrad bzw. in der Häufigkeit des Auftretens unter der Behandlung mit Dupilumab. Die Betrachtung des 95 %-KI des Hedges'g bestätigt die klinische Relevanz der Vorteile zur Häufigkeit des Auftretens aller EoE-Symptome, sowie insbesondere für den Schweregrad und die Häufigkeit der Symptome „brennendes Gefühl in der Brust“ und „Erbrechen“. Zusammenfassend ergibt sich für den EoE-SQ ein **geringer Zusatznutzen** von Dupilumab gegenüber der zVT.

Darüber hinaus verringert sich unter Dupilumab die Eosinophileninfiltration des Ösophagusgewebes, dem maßgeblichen histologischen Parameter für Diagnose und Therapie der EoE. Somit sorgt Dupilumab für eine direkte Verbesserung der zugrunde liegenden Erkrankung. In den Studienteilen A und B wurde die Reduktion (≤ 6 eos/hpf) der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) mittels Ösophagusbiopsie gemessen. Die Behandlung mit Dupilumab zeigte dabei einen deutlichen und statistisch signifikanten Behandlungsvorteil gegenüber der Vergleichstherapie. Daher besteht für die Reduktion der EOS ein **Zusatznutzen** vom Ausmaß **beträchtlich**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die schwerwiegenden Symptome wie z. B. Schluckbeschwerden und Schmerzen beim Schlucken beeinträchtigen EoE-Patienten stark in ihrem Alltag. Durch die Vermeidung sozialer Kontakte und der starken Einschränkungen beim Essen entwickeln EoE-Patienten häufig Depressionen und Angstzustände. Diese psychosozialen Beeinträchtigungen führen wiederum zu einem negativen Einfluss auf Schul- oder Arbeitsleistungen. Zudem sind neben den EoE-Patienten selbst auch Menschen in ihrem direkten Umfeld durch die Erkrankung beeinträchtigt.

Die Behandlung mit Dupilumab führt nach 24 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT. Gemessen mittels EoE-IQ zeigt Dupilumab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil gegenüber der zVT. Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** vom Ausmaß **beträchtlich**.

Verträglichkeit

Für die Gesamtraten der UE, schweren UE, schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dupilumab und der zVT. Ergebnisse aus der 28-wöchigen offenen Verlängerungsstudie (Studienteil C) bestätigen eine langfristige und konstant gute Verträglichkeit von Dupilumab bei einer Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 52 Wochen.

Auf Ebene einzelner SOC und PT besteht dagegen ein Unterschied zugunsten von Dupilumab für das SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und das PT *Diarrhö*. Für das PT *Schwellungen an der Injektionsstelle* liegt hingegen ein Nachteil von Dupilumab vor.

Da Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet subkutan verabreicht wird, wird häufiger von Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Da die beobachteten Ereignisse als mild bis moderat eingestuft wurden, kann für *Schwellungen an der Injektionsstelle* kein größerer oder geringerer Nutzen abgeleitet werden. Auch für das SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und das PT *Diarrhö* wird kein größerer oder geringerer Zusatznutzen abgeleitet, da auch hier die Ereignisse als mild bis moderat eingestuft wurden.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studie EE-1774 zu Woche 24 für Dupilumab in zahlreichen untersuchten Morbiditätsendpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine statistisch signifikante und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Über alle untersuchten Endpunkte hinweg zeigen sich ausschließlich Vorteile zugunsten von Dupilumab. Diese umfassen das gesamte Spektrum der klinischen Manifestation der EoE. So wurde unter Dupilumab eine Abschwächung schwerwiegender EoE-typischer Symptome wie Schluckbeschwerden und Schmerzen beim Schlucken fester Nahrung erzielt (DSQ, Dysphagie-PGIC, Dysphagie-PGIS).

Die statistisch signifikante Verbesserung weiterer EoE-Symptome wie „Brustschmerzen“, „brennendes Gefühl in der Brust“, „Erbrechen“ oder „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, bestätigen die umfassende Verbesserung der Symptomatik (EoE-SQ). Die klinisch relevante Verbesserung der Häufigkeit des Auftretens aller EoE-Symptome sowie insbesondere die klinische Relevanz des Schweregrads bzw. der Häufigkeit der Symptome „brennendes Gefühl in der Brust“ und „Erbrechen“ unterstreichen die Vorteile von Dupilumab.

Die statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) – dem maßgeblichen histologischen Parameter für Diagnose und Therapie der EoE – bestätigt auch histologisch die bisher in der Patientenpopulation nicht erreichte, deutliche Verbesserung der Krankheitsursache und Symptomatik.

Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung spiegelt sich zudem in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider (EoE-IQ).

Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 52 aus Teil C der Studie EE-1774 bestätigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht - gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse - für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten Abschwächung schwerwiegender Symptome, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergeht, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-Nutzen V. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicher-

heitsprofil wird somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

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

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

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Beträchtlich (Beleg)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-054.
2. 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.
3. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigenpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
4. 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.
5. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. (2018): Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):333-45.
6. Mishra A (2009): Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*; 29(1):29-40, viii.
7. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Busmann C, et al. (2017): Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*; 5(3):335-58.
8. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, Abonia JP, Lee JJ, Hommel KA, et al. (2015): Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol*; 135(6):1519-28.e8.
9. Enns R, Kazemi P, Chung W, Lee M (2010): Eosinophilic esophagitis: clinical features, endoscopic findings and response to treatment. *Can J Gastroenterol*; 24(9):547-51.

10. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, Hirano I (2013): Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 38(6):634-42.
11. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L (2011): The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*; 34(7):790-8.
12. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A (2019): Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol*; 12:391-9.
13. Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M (2017): Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes*; 1(1):3.
14. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2022): Patient Reported Outcome Dossier For The Dysphagia Symptom Questionnaire In Patients Aged 12 Years And Older With Eosinophilic Esophagitis.
15. Koo TK, Li MY (2016): A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*; 15(2):155-63.
16. Cohen J. (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
17. Mukaka MM (2012): Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*; 24(3):69-71.
18. Inage E, Furuta GT, Menard-Katcher C, Masterson JC (2018): Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and its clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 315(5):G879-g86.
19. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, Furuta GT, Klinnert MD (2013): Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 57(4):500-5.
20. Miehle S, Schlag C, Storr M, Arnim UV (2018): [Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]. (Eosinophile Ösophagitis Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS.). *Z Gastroenterol*; 56(2):139-50.
21. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2021): Development History of Eosinophilic Esophagitis Symptom Questionnaire.
22. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2022): Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire And Eosinophilic Esophagitis Symptom Questionnaire Psychometric Analysis Report.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Migalastat (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Fabry, 12 bis < 16 Jahre). [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8268/2022-02-17_AM-RL-XII_Migalastat_D-727_TrG.pdf.
24. 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 Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.
25. 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 Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.
26. 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: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 22.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_TrG.pdf.
28. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A phase 3, randomized, 3-part study to investigate the efficacy and safety of dupilumab in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis (Studienprotokoll).
29. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. (2017): Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *Bmj*; 357:j1415.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren). [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5651/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_TrG.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): 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 - Belimumab. [Zugriff: 15.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf.
32. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A (2019): Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*; 25(32):4598-613.
33. Dr. Falk Pharma GmbH (2018): Jorveza[®] 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Moole H, Jacob K, Duvvuri A, Moole V, Dharmapuri S, Boddireddy R, et al. (2017): Role of endoscopic esophageal dilation in managing eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*; 96(14):e5877.
35. Reed CC, Corder SR, Kim E, Sanders E, Tappata M, Eluri S, et al. (2020): Psychiatric Comorbidities and Psychiatric Medication Use Are Highly Prevalent in Patients With

- Eosinophilic Esophagitis and Associate With Clinical Presentation. Am J Gastroenterol; 115(6):853-8.
36. Taft TH, Guadagnoli L, Edlynn E (2019): Anxiety and Depression in Eosinophilic Esophagitis: A Scoping Review and Recommendations for Future Research. J Asthma Allergy; 12:389-99.
 37. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á (2018): Determinant factors of quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis. United European Gastroenterol J; 6(1):38-45.
 38. Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE, Zwahlen M, Haas NA, Panczak R, et al. (2015): Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. Aliment Pharmacol Ther; 42(8):1000-10.
 39. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2021): Development History of Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire.
 40. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2021): Integrated Analysis of Dupilumab (REGN668) in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE).
 41. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. (2022): Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med; 387(25):2317-30.
 42. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) (ClinicalTrials.gov) (NCT 03633617) Stand des Eintrags: 18.07.2022. [Zugriff: 23.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617?term=dupilumab&cond=eosinophilic+esophagitis&draw=2&rank=1>
 43. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE) (EU-CTR) (2018-000844-25) [Zugriff: 23.01.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eosinophilic+esophagitis+AND+dupilumab>
 44. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) (NCT 03633617) Stand des Eintrags: 29.07.2022. [Zugriff: 23.01.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633617>
 45. Regeneron Pharmaceuticals Inc (2020): A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis Part A (CSR).
 46. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2021): A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis Part B (CSR).
 47. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. (2019): Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology; 157(1):65-73.e5.
 48. CHEPLAPHARM (1998): Antra MUPS® 10 mg magensaftresistente Tabletten Antra MUPS® 20 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2022 [Zugriff: 16.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

49. Grünenthal GmbH (2000): Nexium® mups 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 16.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Takeda GmbH (1998): Agopton® 15 mg/30 mg Kapseln; Fachinformation. Stand: August 2021 [Zugriff: 16.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Takeda GmbH (2013): Dexilant® 30 mg/60 mg, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Eisai GmbH (1998): Pariet® 10 mg/20 mg; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 16.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Takeda GmbH (1997): Pantoprazol NYC 40 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 16.12.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Perelló A, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. (2020): Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 18(13):2903-11.e4.
55. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen. [Zugriff: 16.12.2022]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html.
56. IQWiG (2022): Allgemeine Methoden Version 6.1. [Zugriff: 16.12.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
57. Al-Horani RA, Chiles R (2022): First Therapeutic Approval for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Insights*; 13(3):238-44.
58. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. (2020): Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 158(1):111-22.e10.
59. Dellon ES, Veerappan R, Selitsky SR, Parker JS, Higgins LL, Beitia R, et al. (2017): A Gene Expression Panel is Accurate for Diagnosis and Monitoring Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Clin Transl Gastroenterol*; 8(2):e74.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-108: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2023	
Zeitsegment	1946 to 13. January, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [4]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*.mp.	1.951
2	(SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893).mp.	2
3	(REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668).mp.	5
4	dupixent*.mp.	42
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1.953
6	exp Eosinophilic Esophagitis/	2.296
7	exp Esophagitis/	13.273
8	exp Eosinophilia/	27.019
9	(eosinophil* AND (esophag* OR oesophag*)).mp.	4.447
10	EoE*.mp.	2.053
11	EE*.mp.	182.671
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	221.326
13	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1.054.348
14	#5 AND #12 AND #13	18

Tabelle 4-109: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.01.2023	
Zeitsegment	1974 to 13. January, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [4]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dupilumab/	4.860
2	dupilumab*.mp.	5.080
3	dupixent*.mp.	169
4	(SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893).mp.	27
5	(REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668).mp.	36

6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5.090
7	exp eosinophilic esophagitis/	8.406
8	exp esophagitis/	41.785
9	exp eosinophilia/	45.362
10	(eosinophil* AND (esophag* OR oesophag*)).mp.	11.268
11	EoE*.mp.	4.999
12	EE*.mp.	250.103
13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	336.368
14	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.151.422
15	#6 AND #13 AND #14	171

Tabelle 4-110: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	17.01.2023	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*	841
2	dupixent*	24
3	SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893	64
4	REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668	66
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	855
6	MesSH descriptor: [Eosinophilic Esophagitis] explode all trees	127
7	MesSH descriptor: [Esophagitis] explode all trees	877
8	MeSH descriptor: [Eosinophilia] explode all trees	451
9	eosinophil* AND (esophag* OR oesophag*)	484
10	EoE*	302
11	EE*	25113
12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	26579
13	#5 AND #12	55
	davon Trials	51

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-111: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.01.2023 (Expert Search)
Suchstrategie	(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent) AND eosinophilic esophagitis
Treffer	8
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.01.2023
Suchstrategie	eosinophilic esophagitis AND (dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent)
Treffer	2
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.01.2023
Suchstrategie	dupilumab AND eosinophilic esophagitis OR SAR231893 AND eosinophilic esophagitis OR SAR-231893 AND eosinophilic esophagitis OR SAR 231893 AND eosinophilic esophagitis OR REGN668 AND eosinophilic esophagitis OR REGN 668 AND eosinophilic esophagitis OR REGN-668 AND eosinophilic esophagitis OR dupixent AND eosinophilic esophagitis
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund	Kommentar
57	Al-Horani RA, Chiles R. First Therapeutic Approval for Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterol Insights. 2022 Sep;13(3):238-244. [57]	A7	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten bzw. ohne zusätzliche Informationen

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.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT05247866	Children's Hospital of Philadelphia (2021): 21-019416 - Efficacy of Dupilumab on Facilitated Food Introduction in Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT05247866). Stand des Eintrags: 26.08.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05247866	A1
2	NCT04394351	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-EE-1877 2019-003078-24 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT04394351). Stand des Eintrags: 19.09.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04394351	A1
3	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT02379052). Stand des Eintrags: 28.02.2020. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379052	A6

Nr.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
4	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2020-0798 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - ClinicalTrials.gov (NCT03678545). Stand des Eintrags: 21.06.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03678545	A1
5	NCT04776694	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-Dupilumab - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT04776694). Stand des Eintrags: 29.07.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04776694	A7
6	NCT05214326	Sanofi (2021): OBS17399 U1111-1269-6618 (Registry Identifier: ICTRP) - A Real-World Study to Assess the Disease Control of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Patients Receiving Dupilumab Therapy, With Atopic Dermatitis Control Tool in Gulf Countries - ClinicalTrials.gov (NCT05214326). Stand des Eintrags: 19.12.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05214326	A1
7	NCT04943744	Stanford University (2021): 58997 - Monitoring Gastrointestinal Responses In Food Oral Immunotherapy Using the Esophageal STRING Test - ClinicalTrials.gov (NCT04943744). Stand des Eintrags: 23.11.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04943744	A1
EU-CTR			
8	2019-003078-24	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-EE-1877 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - EU-CTR (2019-003078-24). [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

Nr.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2019-003078-24	
ICTRP			
9	NCT05247866	Children's Hospital of Philadelphia (2021): - Efficacy of Dupilumab on Facilitated Food Introduction in Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT05247866). Stand des Eintrags: 05.09.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05247866	A1
10	NCT04776694	Regeneron Pharmaceuticals (2021): - Compassionate Use of Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04776694). Stand des Eintrags: 01.08.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776694	A7
11	NCT04394351	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-EE-1877 2019-003078-24 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT04394351). Stand des Eintrags: 02.09.2022. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394351	A1
12	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT02379052). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379052	A6

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 4-112 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 4-112 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung des Behandlungseffekts von Dupilumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) nach 24-wöchiger Behandlung; beurteilt anhand histologischer und klinischer Messinstrumente Information über bzw. Bestätigung der finalen Fallzahl für Teil B; beurteilt anhand histologischer und klinischer Messinstrumente <p>Primäres Studienziel Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung des Behandlungseffekts von Dupilumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit EoE nach 24-wöchiger Behandlung, beurteilt anhand histologischer und klinischer Messinstrumente <p>Primäres Studienziel Teil C:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Dupilumab-Behandlung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit EoE nach bis zu 52 Wochen Behandlung, beurteilt anhand histologischer und klinischer Messinstrumente <p>Sekundäre Studienziele für Studienteile A, B und C:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität der Dupilumab-Behandlung für bis zu 52 Wochen in erwachsenen und jugendlichen EoE-Patienten. Untersuchung der Beziehung zwischen der Dupilumab-Konzentration und dem Ansprechen in Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE mittels deskriptiver Analysen. Beurteilung der Dupilumab-Wirkung auf die Transkriptom-Signatur, die mit der EoE und Typ-2-Inflammation assoziiert ist. Wirksamkeitsnachweis der Dupilumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen und 52 Wochen Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE, die vorher topische Kortikosteroide (TCS) einnahmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>EE-1774 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, die in drei Teile aufgeteilt ist und die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit EoE untersucht.</p> <p>Teil A und B der Studie sind randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studienteile mit einer 24-wöchigen Behandlungsphase. Teil C ist eine verlängerte 28-wöchige Studie, die die Patienten aus Teil A und B einschließt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	<p>Zusammenfassung der <u>wichtigsten</u> Änderungen:</p> <p>Amendment 5, 05.11.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> Reduzierte Fallzahl in Studienteil B (von 345 Patienten auf 210 Patienten); Die Reduktion der Fallzahl basiert auf den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Ergebnissen aus Studienteil A, bei denen ein größerer Effekt des <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> (DSQ) beobachtet wurde, als in der Phase-II Studie mit Budesonid, die vorher zur Fallzahlplanung herangezogen wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenbanksperre hinzugefügt, nachdem der letzte Patient aus Studienteil A die Visite zu Woche 52 aus Teil C beendet hat, einschließlich der Patienten, die Teil C vorzeitig beendet haben; Generierung von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zur Dauer des Behandlungseffektes • Zur Beurteilung des Behandlungseffektes bei Patienten mit vorheriger TCS-Behandlung wurde eine zusätzliche Subgruppenanalyse bei den ko-primären und sekundären Endpunkten hinzugefügt (SG: TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit) • Die Definitionen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) und unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden überarbeitet: Konsistenz und Anpassung an die Anmerkungen der Zulassungsbehörde und Prüferinformation • Spezifizierung von Analysen zum Einfluss von COVID-19 auf die Sicherheitsendpunkte im <i>Statistical Analysis Plan</i> (SAP): Berücksichtigung der US-amerikanischen und EU-Leitlinien zur Durchführung klinischer Studien während der COVID-19 Pandemie. <p>Amendment 4, 16.04.2020</p> <p>Geänderte Bestimmungen aufgrund der COVID-19-Pandemie, die die Durchführung der Studienverfahren zu späteren Zeitpunkten und/oder außerhalb der Klinik ermöglichen und zum Schutz der Patientensicherheit und Datenintegrität dienen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsien mittels Endoskopie dürfen zu Visite 11 (Woche 24), Visite 19 (Woche 52), bei vorzeitigem Abbruch und vor Beginn der Notfalltherapie verschoben werden • Dosierung der Studienmedikation von zu Hause darf für alle Visiten, außer für Visite 3 (Baseline) und Visite 11 (Behandlungsende) durchgeführt werden • Wenn die Endoskopie samt Biopsie aufgrund der COVID-19-Restriktionen nicht durchgeführt werden kann, wird die Notfalltherapie ohne Verzögerung eingeleitet und diese Patienten dürfen an Studienteil C teilnehmen • Sicherheits- und Labormessungen (Vitalparameter, Gewicht, pharmakokinetische Probensammlung/Anti-Drug-Antikörper-(ADA) Probensammlung, hämatologische und chemische Urinproben) dürfen verschoben oder sofern möglich von zu Hause aus durchgeführt werden • Die <i>Patient Reported Outcome</i> (PRO)-Fragebögen, die während der Visite in der Klinik ausgefüllt werden sollten, dürfen ab der 3. Visite auch via Telefoninterviews beantwortet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten dürfen ihre derzeitige Studienmedikation so lange einnehmen, bis eine Ösophagusbiopsie nach Baseline durchgeführt wurde. • Bei Zeitangaben hinsichtlich der Behandlungsdauer wurde das Wort „ungefähr“ im Studienprotokoll ergänzt. <p>Amendment 3, 10.03.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund von Rückmeldungen der Zulassungsbehörde wurde die Definition der UESI überarbeitet • Überarbeitung der Zeitfenster für die Visite 11 (Woche 24) und Visite 19 (Woche 52) von ± 7 Tage auf + 7 Tage • Spezifizierung des 14. Ausschlusskriteriums und der unzulässigen Medikation, um die einmalige Gabe von Kortikosteroiden bei der Anästhesie (nicht für EoE) zur Durchführung von Endoskopien zu ermöglichen • Spezifizierung, dass alle Studienprozesse (inkl. Endoskopie mit Biopsie) zu Woche 24 (Visite 11) vor der Teilnahme an Studienteil C stattfinden müssen • Weitere Klarstellungen bezüglich der Berechnung der Fallzahl von Teil A und der Definition der Hospitalisierung <p>Amendment 2, 18.04.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Aufforderung der Gesundheitsbehörde wurde Studienteil C von einer offenen Studie zu einer Studie mit abwechselnden subkutanen Placebo- und Dupilumab-Injektionen (300 mg) zweiwöchentlich (Q2W) geändert, um so die verblindete Behandlung der aus Teil B stammenden Patienten in Studienteil C aufrecht zu erhalten • Per-Protokoll-Set Analyse wurde hinzugefügt, um die generelle Robustheit der Ergebnisse zu bewerten • Jegliche Neuschätzung der Stichprobengröße von Teil B muss im SAP dokumentiert sein, bevor eine Datenbanksperre stattfindet. Falls die Stichprobe um mehr als 86 Patienten (25 %) größer wird, muss dies als Protokolländerung gekennzeichnet werden. • Spezifizierung, dass die Sicherheits-Analysen für Studienteil C nur Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • Verdeutlichung, dass die Endoskopie mit Biopsie zur Baseline und der EoE-EREFS beim Re-Screening nicht wiederholt werden müssen • Patienten, die vor der Baseline Visite eine Hochdosis-Protonenpumpeninhibitoren- (PPI-) Behandlung beginnen mussten, durften während der Studie die PPI-Medikation mit einer anderen zugelassenen PPI-Medikation tauschen • Klarstellung, dass alle Patienten vor der Endoskopie zur Baseline-Visite eine Hochdosis-PPI-Behandlung durchgeführt haben mussten • Ausschluss von Patienten aufgrund von Blutungsstörungen oder ösophagealen Varizen erfolgt nach Auffassung des Prüfarztes, falls

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Krankheitszustand zu einem unnötigen Risiko für signifikante Komplikationen einer Endoskopie für die Patienten führt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnahme von Blutproben für die Nebenstudie <i>Future Biomedical Research</i>, für DNA- und RNA-Extraktionen wurde von verpflichtend zu optional geändert • Das Zeitfenster der 11. Visite wurde zur Vereinheitlichung der Studienvisiten von ± 3 Tage auf ± 7 Tage geändert • Analyse des Thymus-Aktivitätsregulierten Chemokins (TARC) zu Visite 8, 12 und 14 sowie die Erhebung des Eotaxin-3 zu Visite 5 wurden aus dem Protokoll genommen • Atemfrequenz als Vitalparameter hinzugefügt, der vor bzw. nach Einnahme der Studienmedikation erhoben wurde • Klarstellung, dass das 21-tägige Intervall zwischen Visite 2 und 3 für Patienten verlängert werden kann, deren Compliance für den DSQ nicht die Einschlusskriterien erfüllt (mindestens 11 Tagebucheinträge während der ersten 14 Tage nach der Randomisierung/Baseline müssen vorliegen), aber nur so lange die Dauer der Screeningphase nicht länger als 85 Tage ist. <p>Amendment 1, 04.10.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium hinzugefügt: Bekannte Überempfindlichkeit gegen Dupilumab oder gegen einen Bestandteil der Formulierung • Ausschlusskriterium 26: Grenzwerte des Serum-Kreatinins durch geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ersetzt • Ausschlusskriterium 27: Beispiel für schwerwiegende renale Erkrankung von „dialysepflichtige Patienten“ auf „schwerwiegendes nephrotisches Syndrom“ geändert • Ausschlusskriterium 33: Verdeutlichung, dass die Einhaltung der sexuellen Abstinenz im Hinblick auf die Dauer der klinischen Studie sowie den bevorzugten und typischen Lebensstil der Patienten gemäß der Leitlinie der Clinical Trial Facilitation Group für Kontrazeption bewertet werden muss. • Verdeutlichung der Kriterien für eine Wiederaufnahme der Studie nach temporärer Unterbrechung aufgrund von schweren Laborunregelmäßigkeiten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien für Studienteile A und B</p> <p>Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um in Teil A oder Teil B eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer oder Frauen, ≥ 12 Jahre 2. Dokumentierte Diagnose mit EoE, die mittels endoskopischer Biopsie vor dem Screening bestätigt wurde; ermittelt durch Spitzenzahl der intraepithelialen Eosinophilen (eos) ≥ 15 eos pro hochauflösendes Gesichtsfeld (hpf) in mindestens einer ösophagealen Region und durchgeführt frühestens 8 Wochen nach einer Hochdosis-Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Falls der Patient die PPI-Therapie abgebrochen hat, musste die Biopsie innerhalb von 2 Wochen nach Therapieabbruch stattfinden.</p> <p>Wenn eine frühere endoskopische Biopsie, die diese Kriterien erfüllt, nicht vorliegt oder keine vorherige Biopsie vorhanden ist, erhalten Patienten, die die anderen klinischen und laboratorischen Eignungskriterien erfüllen, eine Hochdosis-PPI-Behandlung für mindestens 8 Wochen vor der Endoskopie/Biopsie zu Baseline.</p> <p>Wenn der Patient bereits eine geeignete Hochdosis-PPI-Behandlung zum Zeitpunkt des Screenings erhält, kann die Baseline-Endoskopie jederzeit während der Screeningphase durchgeführt werden, solange bereits eine 8-wöchige Behandlung aufgezeichnet wurde.</p> <p>3. Endoskopische Biopsie zur Baseline mit dem Nachweis einer zentral ausgewerteten Spitzenzahl der intraepithelialen Eosinophilen von ≥ 15 eos/hpf in mindestens 2 von 3 biopsierten ösophagealen Regionen (proximal, mittig oder distal)</p> <p>4. Vorgeschichte (laut Patient) mit einer durchschnittlichen Anzahl an Schluckbeschwerden (mit Einnahme von fester Nahrung) von 2 Episoden/Woche in den letzten 4 Wochen vor Screening.</p> <p>5. Mindestens 4 Episoden an Schluckbeschwerden in den letzten 2 Wochen vor Baseline (dokumentiert mittels elektronischem Tagebuch), wobei mindestens 2 Episoden Flüssigkeiten, Husten, Würgen, Erbrechen oder eine medizinische Versorgung zur Linderung voraussetzen.</p> <p>6. Vervollständigung des DSQ eDiary an mindestens 11 von 14 Tagen in den letzten 2 Wochen vor Baseline Visite (Visite 3).</p> <p>7. Baseline DSQ-Score ≥ 10.</p> <p>8. Fähigkeit die Studien-bezogenen Fragebögen zu verstehen und zu vervollständigen.</p> <p>9. Bereitwilligkeit und Fähigkeit sich an die Studienvisiten und Studien-bezogenen Prozesse zu halten.</p> <p>10. Vom Patienten oder vom gesetzlichen Vertreter unterschriebene Einverständniserklärung. Für Jugendliche müssen die Eltern oder gesetzlichen Vertreter eine unterschriebene Einverständniserklärung abgeben. (Jugendliche Patienten müssen selbst eine separate Einverständniserklärung abgeben, um in die Studie eingeschlossen zu werden.)</p> <p>Ausschlusskriterien für Teil A und B:</p> <p>1. Körpergewicht ≤ 40 kg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dupilumab in der Vergangenheit, oder vorherige oder derzeitige Behandlung mit Dupilumab. 3. Beginn oder Anpassung einer Eliminationsdiät oder Wiedereinführung einer früheren Eliminationsdiät in den letzten 6 Wochen vor Screening. Patienten auf einer Eliminationsdiät müssen diese Diät während der gesamten Studie fortsetzen. 4. Andere Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie oder eine der folgenden Bedingungen: Hypereosinophiles Syndrom und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom). Patienten mit eosinophiler Gastroenteritis dürfen eingeschlossen werden, solange sie die anderen Einschlusskriterien erfüllen. 5. Aktive <i>Helicobacter pylori</i> Infektion 6. Vorgeschichte einer Achalasie, Morbus Chron, Colitis ulcerosa, Zöliakie und vorherige Ösophagusoperation 7. Jegliche ösophageale Verengungen, die nicht mit einem Standardendoskop (9–10 mm) umgangen werden können oder jegliche ösophageale Verengungen, die eine Ausdehnung beim Screening erfordern. 8. Vorgeschichte von Blutgerinnungsstörungen oder Ösophagusvarizen, die, nach Beurteilung des Prüfarztes, die Patienten einem unnötigen Risiko für signifikante Komplikationen einer Endoskopie aussetzen. 9. Behandlung mit TCS in den letzten 8 Wochen vor Baseline 10. Beginn, Abbruch oder Anpassung des Dosierungsregimes der folgenden Medikamente in den letzten 8 Wochen vor der Baseline-Endoskopie: <ul style="list-style-type: none"> ○ PPI (außer für Patienten, die eine PPI-Behandlung vor Baseline Endoskopie benötigen) ○ Leukotrienantagonisten ○ Nasale und/oder inhalative Kortikosteroide Patienten mit einer stabilen Dosierung dieser Medikamente in den letzten 8 Wochen vor Baseline-Endoskopie dürfen in die Studie eingeschlossen werden. 11. Beginn, Abbruch oder Anpassung des Dosierungsregimes einer subkutanen Immuntherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer stabilen Dosierung für mindestens 1 Jahr vor der ersten Visite dürfen in die Studie eingeschlossen werden, solange keine Dosisanpassungen während der Studie stattfinden. 12. Behandlung mit einer sublingualen Immuntherapie. 13. Behandlung mit oraler Immuntherapie in den letzten 6 Monaten vor der ersten Visite. 14. Anwendung einer der folgenden Behandlungen innerhalb von 3 Monaten vor Screening oder jeder Zustand, der laut Prüfarzt eine solche Behandlung während der Studie erforderlich machen könnte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische immunsuppressive/immunmodulierende Arzneimittel, einschließlich, aber nicht begrenzt auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>systemische Kortikosteroide, Omalizumab, Ciclosporine, Mycophenolat-Mofetil, Interferon-γ, Januskinase-Inhibitoren, Azathioprin und Methotrexat</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Einmalige Anwendung eines Kortikosteroids als Teil der anästhesistischen Vorbereitung zur Durchführung einer Endoskopie ist erlaubt. <p>15. Behandlung mit einem Prüfpräparat in den letzten 2 Monaten oder innerhalb 5-mal der Halbwertszeit (falls bekannt) vor der ersten Visite (in Abhängigkeit davon, welcher Zeitraum länger war).</p> <p>16. Geplante oder erwartete Anwendung von unzulässigen Medikamenten und Verfahren während der Studie.</p> <p>17. Geplante oder erwartete größere Operation während der Studie.</p> <p>18. Verabreichung eines attenuierten Lebendimpfstoffes innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Visite.</p> <p>19. Aktive parasitäre Infektion oder vermutete parasitäre Infektion, es sei denn klinische Untersuchungen und (wenn nötig) Laboruntersuchungen haben eine aktive Infektion vor der Randomisierung ausgeschlossen.</p> <p>20. Chronische oder akute Infektionen, die eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virostatika, oder Antimykotika innerhalb von 2 Wochen vor der Baseline-Visite erforderten.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten dürfen nach Abklingen der Infektion erneut am Screening teilnehmen <p>21. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte einer Immunschwächestörung, einschließlich invasiver opportunistischer Infektionen (z. B. Tuberkulose, nicht-tuberkuläre mykobakterielle Infektionen, Histoplasmose, Listeriose, Kokziodomykose, Pneumocystose, Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion, oder ungewöhnlich häufige, rezidivierende oder verlängerte Infektionen (Hinweis auf komprimiertes Immunsystem); beurteilt durch den Prüfarzt. Ein Tuberkulose Test wird Länder-spezifisch nach den jeweils lokal geltenden Richtlinien durchgeführt, falls dies von den Zulassungsbehörden oder vom Ethikkomitee gefordert ist.</p> <p>22. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) in der Vergangenheit.</p> <p>23. Gesicherte Diagnose einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg)-positiv zum Zeitpunkt des Screenings</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die nach einer Impfung gegen Hepatitis-B immun sind (Patienten, die HBsAg-negativ, Hepatitis-B-Oberflächenantikörper (HBsAb)-positiv, und Hepatitis-B-Kernantikörper (HBcAg)-negativ sind, sind für die Studie geeignet). ○ Patienten, die HBcAb-positiv sind, sind für die Studie geeignet, wenn das Level der Hepatitis-B-Virus-DNA nicht nachweisbar ist. <p>24. Gesicherte Diagnose einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) beim Screening. Patienten, die positiv auf HCV-Antikörper sind, sind für die Studie geeignet, wenn sie HCV-RNA-negativ sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>25. Aktuelle Behandlung einer hepatischen Erkrankung, einschließlich akuter oder chronischer Hepatitis, Leberzirrhose, oder Leberinsuffizienz oder Hinweise auf eine Lebererkrankung, die durch anhaltende (bestätigt durch wiederholte Tests im Abstand von ≥ 2 Wochen) erhöhte Transaminase-Werte, definiert als Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)) mehr als 3x der Obergrenze des Normalbereichs während der Screening-Phase gekennzeichnet ist.</p> <p>26. Folgende Abweichungen der Laborwerte zum Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Neutrophile $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <p>Falls abnormale Laborwerte beim Screening detektiert werden, soll der Test wiederholt werden. Erst wenn die Testwiederholung die Abweichung der Laborwerte bestätigt, wird das Screening des Patienten als Misserfolg kategorisiert. Die eGFR wird mittels der <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> (MDRD) Formel bei Erwachsenen und mit Hilfe der Bedside-Schwartz Formel bei Jugendlichen berechnet.</p> <p>27. Schwere Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen. Beispiele umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Patienten mit kurzer Lebenserwartung, Patienten mit unkontrolliertem Diabetes, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz des Stadiums III oder IV nach Klassifizierung der <i>New York Heart Association</i>), schweren renalen Erkrankungen (z. B. schweres nephrotisches Syndrom), hepatobiliären Zuständen (z. B. Child-Pugh-Klasse B oder C), neurologische Erkrankungen (z. B. demyelinisierende Erkrankungen), aktiven schweren Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus, entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis, etc.), oder anderen schweren endokrinen, gastrointestinalen, metabolischen, pulmonalen oder lymphatischen Erkrankungen. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>28. Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, abgesehen von einem vollständig behandelten Cervixkarzinom in situ, einem vollständig behandelten und abgeschlossenen nicht-metastasierenden Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut.</p> <p>29. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</p> <p>30. Jeder andere medizinische oder psychologische Zustand (einschließlich relevanter anormaler Laborwerte beim Screening), der nach Auffassung des Prüfarztes eine neue und/oder unzureichend verstandene Krankheit bedeutet, ein unangemessenes Risiko für den Patienten aufgrund seiner Studienteilnahme darstellt, die Teilnahme des Patienten unzuverlässig macht oder die Studienuntersuchungen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beeinträchtigen könnte. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CFR).</p> <p>31. Patient war Mitglied des Prüfarzteams oder seiner unmittelbaren Familie.</p> <p>32. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die planen während der Studie schwanger zu werden oder zu stillen.</p> <p>33. Gebärfähige Frauen, die nicht bereit sind, eine sichere und wirksame Verhütungsmethode vor Einnahme der ersten Studienmedikation, während der gesamten Studiendauer und für 12 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu verwenden. Wirksame Verhütungsmethoden beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Regelmäßige Einnahme kombinierter (Estrogen- und Gestagen-enthaltende) hormoneller Kontrazeptiva (oral, intravaginal, transdermal) oder Einnahme nur Gestagen-enthaltender hormoneller Kontrazeptiva (oral, injizierbar, implantierbar) zur Ovulationshemmung mindestens 2 Menstruationszyklen vor Screening. ○ Intrauterinpressare/ Intrauterines System ○ Bilateraler Eileiterverschluss ○ Partner mit Vasektomie ○ Und/oder sexuelle Abstinenz <p>Bei postmenopausalen Frauen muss die Menstruationsblutung für mindestens 12 Monate ausbleiben, damit sie nicht als gebärfähig klassifiziert werden. Schwangerschaftstests und Verhütungsmethoden sind nicht bei Frauen mit einer dokumentierten Hysterektomie oder Eileiterverschluss notwendig. Eine sexuelle Abstinenz gilt nur als wirksam, wenn dies über die gesamte Zeit des bestehenden Risikos durchgeführt wird. Die Einhaltung der Abstinenz muss in Bezug auf die Studiendauer und die Präferenzen und den Lebensstil des Patienten bewertet werden.</p> <p>34. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Dupilumab oder gegen einen Bestandteil der Formulierung</p> <p>Ausschlusskriterien für Teil C:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphasen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und/oder unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studienmedikation zeigten, die laut Auffassung des Prüfarztes bei einer Fortsetzung der Behandlung mit der Studienmedikation zu unzumutbaren Risiken für die Patienten führen könnten. 2. Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase, aufgrund von Protokollverletzungen, schlechter Compliance oder Unfähigkeit zur Vollendung der Studie vorzeitig aus der Studie genommen wurden. 3. Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase schwanger wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig abgebrochen haben (Patienten, die aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit die Studie abgebrochen haben, durften in den Studienteil C eingeschlossen werden).</p> <p>5. Patienten, die sich nicht einer Endoskopie mit Biopsien vor einer Notfalltherapie unterzogen haben. Falls die Endoskopie aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht durchgeführt werden konnte, wird eine Notfalltherapie ohne Verzögerung eingeleitet und sobald die Patienten wieder zur Klinik zurückkehren können, können sie im Studienteil C miteingeschlossen werden.</p> <p>6. Systemische Überempfindlichkeit gegen Dupilumab oder gegen einen Bestandteil der Formulierung, basierend auf der Teilnahme in Studienteil A oder B.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	<p>Weltweit in 96 Studienzentren</p> <p>Teil A: Spanien, USA</p> <p>Teil B: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien, USA</p> <p>Teil C: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Spanien, Großbritannien, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screening-Phase Studienteil A und B (12 Wochen): Alle Patienten, die die klinischen und laborparametrischen Eignungskriterien erfüllen, unterziehen sich zur Feststellung des Baseline-Wertes bei der zweiten Visite (Tag 21 ± 7) einer Endoskopie mit Biopsie. Nach Bestätigung der EoE-Diagnose erhalten alle Patienten ein elektronisches Tagebuch (eDiary), um das Ausmaß der Dysphagie während der letzten 2 Wochen vor der Baseline-Visite (3. Visite) täglich festzuhalten. Der Studieneinschluss in Studienteil B erfolgt erst nachdem der letzte Patient in Studienteil A eingeschlossen wurde. Die Screening-Phase von Teil B ist identisch zur Screening-Phase von Studienteil A.</p> <p>Randomisierte Behandlungsphase Teil A (24 Wochen): <u>Dupilumab-Arm:</u> Injektion von 300 mg Dupilumab subkutan (s.c.) einmal wöchentlich (QW) <u>Placebo-Arm:</u> Der Placebo-Arm erhält eine entsprechende subkutane Placebo-Injektion QW</p> <p>Randomisierte Behandlungsphase Teil B (24 Wochen): <u>Dupilumab-Arm 1:</u> Injektion von 300 mg Dupilumab subkutan QW <u>Dupilumab-Arm 2:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Injektion von 300 mg Dupilumab subkutan Q2W; Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wird in den Wochen ohne Dupilumab eine entsprechende Placebo-Injektion s.c. verabreicht.</p> <p><u>Placebo-Arm:</u> Verabreichung einer s.c. Placebo-Injektion QW</p> <p>Verlängerte Behandlungsphase Teil C (28 Wochen): Im Anschluss an die doppelblinden Studienteile A und B konnten die Patienten in Teil C eingeschlossen werden. In Teil C erhielten alle Patienten eine aktive Behandlung mit Dupilumab, wobei nur die Patienten aus Studienteil B verblindet sind.</p> <p>Patienten aus Studienteil A, die mit Placebo behandelt wurden, erhalten wöchentlich 300 mg Dupilumab. Patienten aus Studienteil A, die mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, setzen diese Behandlung in Studienteil C fort.</p> <p>Patienten aus Studienteil B, die mit Placebo behandelt wurden, erhalten entweder 300 mg Dupilumab QW oder Q2W (1:1 Randomisierung).</p> <p>Patienten aus Studienteil B, die mit 300 mg Dupilumab Q2W behandelt wurden, erhalten jede Woche abwechselnd entweder Placebo oder 300 mg Dupilumab, um so die Verblindung aufrecht zu erhalten.</p> <p>Alle anderen Patienten setzen ihre vorherige Dosierung aus den Studienteilen A und B weiter fort.</p> <p>Nicht an Teil C teilnehmende Patienten werden in einer 12-wöchigen <i>Follow-up</i> Phase beobachtet.</p> <p>Follow-up-Phase (12 Wochen): 12-wöchige Nachbeobachtung entweder im Anschluss an Studienteil A und B oder im Anschluss an die Verlängerungsstudie C.</p> <p>Notfalltherapie: Falls medizinisch notwendig, kann eine medikamentöse Notfalltherapie (TCS und/oder SCS) oder eine Ösophagusdilatation während der Studie angewendet werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Primäre Endpunkte: Ko-primäre Endpunkte für Studienteile A und B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf • Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert <p>Sekundäre Endpunkte: Sekundäre Key-Endpunkte für Studienteile A und B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EoE-EREFS zum Ausgangswert • Prozentuale Veränderung der Spitzenzahl der EOS zum Ausgangswert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Grade-Scores des EoE-Histologischen Scoring-Systems (EoEHSS) zum Ausgangswert • Veränderung des Stage-Scores des EoEHSS zum Ausgangswert <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von < 15 eos/hpf • Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 1 eos/hpf • Prozentuale Veränderung des DSQ-Gesamtscores zum Ausgangswert • <i>Normalized Enrichment Score</i> (NES) für die relativen Veränderungen der mittels EoE-Diagnostik-Panel (EDP) gemessener Transkriptom-Signatur • NES für die relativen Veränderungen der Typ-2-Inflammation-assoziierten Transkriptom-Signatur • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Ausgangswert, gemessen mittels <i>EoE-Impact Questionnaire</i> (EoE-IQ) • Veränderung des Schweregrads und/oder der Häufigkeit von EoE-Symptomen (außer Dysphagie) zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie • Veränderung des ösophagealen Dehnbarkeit zum Ausgangswert, gemessen mittels <i>Functional Lumen Imaging</i> <p>Die beschriebenen primären und sekundären Endpunkte, die in Woche 24 bestimmt wurden, werden ebenfalls in Woche 52 (Studienteil C) als sekundäre Endpunkte analysiert und mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 5, 05.11.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primären Estimand für die primären und sekundären Endpunkte hinzugefügt; Klarstellung der Sensitivitätsanalysen für die koprimären Endpunkte, einschließlich aber nicht limitiert auf die Methoden im Protokoll <p>Amendment 3, 10.03.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkte zur Bestimmung der Transkriptom-Signatur, die mit der EoE und Typ-2-Inflammation assoziiert sind, wurden als sekundäre Studienziele und Endpunkte hinzugefügt: Sequenzierung des Transkriptoms als wichtiger Indikator der Krankheitsaktivität wurde hinzugefügt. • Zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde der EQ-5D-3L Fragebogen für neu gescreente Patienten hinzugefügt • Überarbeitung der Durchführung des EoE-Endoskopischen Referenzscores (EoE-EREFS) für Studienteil B, um eine zentrale Auswertung zu ermöglichen und die Interrater-Variabilität zu minimieren • Überarbeitung des sekundären Endpunkts: Anteil der Patienten mit einer Spitzenzahl der ösophagealen intraepithelialen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eosinophilenzahl (EOS) von < 15 Eosinophilen (eos) pro hochauflösendem Gesichtsfeld (hpf) zu Woche 24 (vorher: ≤ 15 eos/hpf)</p> <p>Amendment 2, 18.04.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Nebenstudie mit einem sekundären Endpunkt zur <i>endoluminal function lumen imaging probe</i> (EndoFLIP) wurde ergänzt. Anhand von ca. 150 erwachsenen Patienten an ausgewählten Studienzentren soll die Dehnbarkeit des Ösophagus gemessen werden. • Zusätzliche sekundäre Endpunkte für den Anteil der Patienten, die während der Studie eine Notfalltherapie erhalten, und für die absolute Veränderung des EoE Stage-Scores des EoEHSS von Baseline zu Woche 24, wurden ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung von Teil A basiert auf Ergebnissen einer Phase-II-Studie mit Dupilumab (EE-1324) [58] sowie auf Ergebnissen einer Phase-II-Studie mit Budesonid [59] bei Patienten mit EoE:</p> <p>Die Phase-II-Studie mit Dupilumab zeigte einen Behandlungsunterschied von 65,2 % bei Patienten, die den Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf nach 12 Wochen Behandlung erreichten. Die Abbruchrate lag bei 8,5 %.</p> <p>Die Budesonid-Studie zeigte einen Behandlungsunterschied von 36 % bei Patienten, die den Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf nach 12 Wochen Behandlung erreichten. Die Abbruchrate lag bei 6,5 %.</p> <p>Bei einer längeren Studiendauer wird eine höhere Abbruchrate erwartet, sodass mit einer Abbruchrate von 15 % für die Fallzahlbestimmung gerechnet wurde.</p> <p>Studienteil A:</p> <p>Es wird geschätzt, dass mit je 40 Patienten im Dupilumab-Arm bzw. Placebo-Arm die Studie eine Power von > 99 % hat, um im Vergleich der Behandlungsarme hinsichtlich der Patienten, die einen Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf in Woche 24 erreichen, einen Behandlungsunterschied von 62 % zu erzielen. Dabei wird angenommen, dass der Anteil für Dupilumab bei 65 % und für Placebo bei 3 % liegt. Die Berechnungen beruhen auf einem Zwei-seitigen 0,05-Signifikanzniveau, berechnet mit Hilfe des Exakten Fisher-Tests.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Behandlungsgruppenunterschieds der durchschnittlichen Veränderung des DSQ-Gesamtscores und unter Annahme einer Varianz von 13,0, wird eine Power von 80 % für den primären Endpunkt DSQ, bestimmt durch einen Zweistichproben-t-Test, angenommen.</p> <p>Studienteil B:</p> <p>Ausgehend von den Ergebnissen aus Studienteil A, liegt die Fallzahl für Studienteil B bei ungefähr 70 Patienten pro Behandlungsarm (210 Patienten insgesamt). Es wird geschätzt, dass mit je 70 Patienten in den Behandlungsarmen die Studie eine Power von > 99,9 % hat, um im</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Patienten, die einen Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf in Woche 24 erreichen, einen Behandlungsunterschied von 55,4 % zu erzielen. Dabei wird angenommen, dass der Anteil für die Dupilumab-Arme bei 59,5 % und für den Placebo-Arm bei 5,1 % liegt. Die Berechnungen beruhen auf einem Zwei-seitigen 0,05-Signifikanzniveau, berechnet mit Hilfe des Exakten Fisher-Tests.</p> <p>Zudem generiert diese Fallzahlgröße eine Power $> 99,9$ %, um im Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderungen des DSQ-Gesamtscores von Baseline zu Woche 24 einen Behandlungsunterschied von -12,3 Punkten zu erreichen. Die Berechnungen beruhen auf einem Zwei-seitigen 0,05-Signifikanzniveau, berechnet mit Hilfe eines Zweistichproben-t-Tests.</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p>Es ist keine Zwischenanalyse geplant. Die Patientensicherheit wurde von einem unabhängigen Datenmonitoring-Komitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>) überwacht.</p> <p>Kriterien für einen permanenten Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende systemische Reaktionen mit Bezug zur Studienmedikation • Diagnose einer malignen Erkrankung während der Studie. Ausnahme: Cervix-Karzinom in situ oder Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut. Patienten müssen bei Vorliegen dieser malignen Erkrankungen von der Studie ausgeschlossen werden, falls sie nicht mittels lokaler Resektion adäquat behandelt werden können. • Opportunistische Infektionen, z. B. Tuberkulose und andere Infektionen, die auf einen immunmodulierenden Zustand hindeuten • Schwerwiegende anormale Laborparameter, die mit der Studienmedikation assoziiert sind <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutrophilzahl $\leq 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Thrombozytenzahl $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Alanin-Aminotransferase- (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase- (AST-)Werte > 3 x Obergrenze des Normalbereichs mit Gesamt Bilirubin > 2 x Obergrenze des Normalbereichs, ausgenommen beim Gilbert-Syndrom ○ Bestätigte AST und/oder ALT > 5 x Obergrenze Normalbereich (für mehr als 2 Wochen).
8	<p>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</p>	
8a	<p>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</p>	<p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, wurden über ein interaktives Sprachdialogsystem bzw. über ein webbasiertes System (<i>Interactive Voice Response System, IVRS</i> oder <i>Interactive Web Response System, IWRS</i>) randomisiert. Erst nach Einschluss des letzten Patienten in Teil A, erfolgte der Einschluss von Patienten in Teil B.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Studienteil A: Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Screenings (≥ 12 Jahre < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) • Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) <p>Studienteil B: Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Screenings ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) • Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja; nein) <p>Studienteil C: Patienten aus dem Placebo-Arm von Teil B, die an Teil C teilnahmen, wurden im Verhältnis 1:1 in die Dupilumab-Arme QW oder Q2W randomisiert. Patienten aus den Dupilumab-Armen (QW/Q2W) aus Teil B behielten die Dupilumab-Dosierung in Teil C bei. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS/IWRS.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Zentrales Randomisierungsschema, das durch IVRS/IWRS dem zuständigen Studienapotheker (oder einem qualifizierten Vertreter) zur Verfügung gestellt wird.</p> <p>Es wurden verblindete Medikamentenkits verwendet, die mit einem Nummerierungssystem kodiert waren.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über das IVRS/IWRS.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Studienteile A und B:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten waren verblindet b) Prüferärzte und Studienpersonal waren verblindet. c) Prüferärzte und das Protokollteam, die die Zielgrößen beurteilen, waren verblindet. <p>Das gesamte Studienpersonal war während der einzelnen Studienteile verblindet. Sobald ein Studienteil abgeschlossen war, wurde die Verblindung aufgehoben.</p> <p>Studienteil C:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten, die in Teil C eingeschlossen wurden, blieben hinsichtlich ihrer Behandlung in Studienteil A oder B verblindet. b) Prüferärzte und Studienpersonal waren hinsichtlich der Behandlung in Studienteil A und B verblindet. c) Prüferärzte und das Protokollteam, die die Zielgrößen beurteilen, waren verblindet. <p>Das gesamte Studienpersonal war während Studienteil C verblindet. Lediglich ausgewähltes Personal, welches nicht an der Studie beteiligt war, hatte Zugriff auf die Behandlungszuweisung und Ergebnisse nach Abschluss der Studienteile A und B.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden Placebo-Injektionen entsprechend den Dupilumab-Anwendungen s. c. verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Efficacy Analysis Set:</p> <p><u>Teil A und B:</u> Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wird das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) je Studienteil verwendet. Diese Population beinhaltet alle Patienten, die im jeweiligen Studienteil randomisiert wurden. Die ko-primären Endpunkte werden zudem mittels Per Protokoll-Analysis-Set ausgewertet. Diese Population beinhaltet alle Patienten des jeweiligen FAS mit Ausnahme der aufgrund von schweren Protokollverletzungen ausgeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Teil C:</u> Die Wirksamkeitsendpunkte werden für alle Patienten zusammengefasst, die eine verlängerte aktive Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Safety Analysis Set (SAF):</p> <p><u>Teil A und B:</u> Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Das SAF wird für die Sicherheits-Analysen und die Analysen der Compliance/Verabreichung der Behandlung verwendet.</p> <p><u>Teil C:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle Patienten, die in Teil A/B randomisiert wurden, in Studienteil C eingeschlossen wurden und eine Studienmedikation in Teil C erhalten haben. Die Auswertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkt in Studienteil C erfolgt über das SAF.</p> <p>Pharmakokinetik-Analysis-Set: Alle behandelten Patienten, die Studienmedikation erhielten und mindestens eine valide Pharmakokinetik-Messung nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen.</p> <p>Anti-Drug-Antikörper (ADA) Analysis Set: Alle behandelten Patienten, die Studienmedikation erhielten und mindestens ein valides ADA-Ergebnis im ADA-Assay nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufweisen.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse: Der Vergleich des ko-primären Endpunkts zum Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf in Woche 24 wird mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (CMH) durchgeführt und nach den Stratifizierungsfaktoren adjustiert. Der Vergleich des ko-primären Endpunkts zur Veränderung des DSQ-Gesamtscores zum Ausgangswert wird mit einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) durchgeführt. Hierbei werden die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsfaktoren und die relevante Baseline-Messung als Kovariaten im Model angenommen. Beim Einsatz einer Notfalltherapie wird der jeweilige Patient in der Primäranalyse des Endpunkts zum Spitzenwert EOS als Non-Responder gewertet. Für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores zum Ausgangswert werden die Daten mittels Multipler Imputation (MI) für alle Zeitpunkte nach Einnahme der Notfalltherapie ergänzt. Patienten mit fehlenden Werten der histologischen Untersuchungen in Woche 24 werden als Non-Responder ab Woche 24 gezählt. Bei Patienten mit fehlenden Daten zum DSQ-Gesamtscore in Woche 24, werden die Daten mittels MI, basierend auf ähnlichen Patienten, die noch an der Studie teilnehmen, imputiert. Die Ähnlichkeit basiert dabei auf der randomisierten Behandlungsgruppe, dem Baseline-Wert, Stratifizierungsfaktoren und verfügbaren Post-Baseline Werten.</p> <p>Sensitivitätsanalysen Die Sensitivitätsanalysen bewerten alternative Methoden, um fehlende Daten unter der Annahme zu imputieren, dass diese zufällig oder nicht zufällig fehlen. Für den Endpunkt „Veränderung des DSQ-Gesamtscores zum Ausgangswert“ beinhalten die Sensitivitätsanalysen unter anderem eine MI, unabhängig vom Einsatz einer Notfalltherapie, <i>Last Observation Carried Forward</i> (LOCF)-Methode, <i>Worst Observation Carried Forward</i> (WOFC) und die Tipping-Point Analyse. Die Sensitivitätsanalyse beinhaltet zudem eine Analyse ohne die Patienten nach Erhalt einer Notfalltherapie als fehlend ein zu stufen. Für den Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf erfolgt die Sensitivitätsanalyse mittels LOCF-MI, wobei die Patienten mit Einsatz einer Notfalltherapie als fehlend angenommen werden. Fehlende Werte aufgrund der Covid-19-Pandemie werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels MI ergänzt. Nicht auf die Covid-19-Pandemie zurückzuführende fehlende Werte werden anhand des letzten nach Baseline gemessenen Wertes imputiert. Eine weitere Sensitivitätsanalyse berücksichtigt hingegen alle Patienten, unabhängig von der Anwendung einer Notfalltherapie. Patienten mit fehlenden Daten werden dabei als Non-Responder gewertet. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse werden alle Daten, die nach dem Einsatz einer Notfalltherapie erhoben wurden, als fehlend eingestuft und alle Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 24 wurden als Non-Responder ausgewertet.</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte aus Teil A und B:</p> <p><u>Binäre Endpunkte:</u> Für binäre sekundäre Endpunkte werden dieselben Analysemethoden verwendet, wie für den primären Endpunkt zum Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf.</p> <p><u>Stetige Endpunkte:</u> Die stetigen sekundären Endpunkte werden mittels ANCOVA, vergleichbar zur Analyse des ko-primären Endpunkts zur Veränderung des DSQ-Gesamtscores, analysiert.</p> <p>Fehlende Daten von stetigen Endpunkten, die wiederholt gemessen wurden, werden mittels MI (vergleichbar mit dem ko-primären Endpunkt zum DSQ-Gesamtscore) imputiert. Sensitivitätsanalysen ähnlich wie für den ko-primären Endpunkt werden durchgeführt.</p> <p>Fehlende Daten von kontinuierlichen Endpunkten, die nur einmal nach Baseline erhoben wurden, werden mit der WOCF-Methode in Kombination mit MI imputiert. Eine Sensitivitätsanalyse mittels LOCF-MI wird durchgeführt.</p> <p>Um den Einsatz einer Notfalltherapie zu berücksichtigen, werden fehlende Daten für stetige Endpunkte, die wiederholt gemessen wurden, mittels MI imputiert, wobei die Imputation bei stetigen Endpunkten, die nur einmal gemessen wurden, mittels WOCF erfolgte.</p> <p>Für die Analyse der Transkriptom-Endpunkte wird der Wilcoxon Rank-sum Test verwendet.</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte aus Teil C: Wirksamkeitsanalysen in Teil C verwenden die letzte nicht-fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Teil C als Baseline-Wert. Die Wirksamkeits-Kenngrößen werden mittels deskriptiver Statistik nach erhaltener Behandlung in Teil C zusammengefasst. Alle erhobenen Daten, unabhängig von der Notfalltherapie, werden ohne Imputation fehlender Daten ausgewertet.</p> <p>Multiplizität: Studienteile A und B werden als zwei verschiedene Substudien ohne eine Überschneidung der Patienten durchgeführt. Daher besitzen die Studien ein unabhängiges zweiseitiges Signifikanzniveaus mit $\alpha = 0,05$. Es erfolgt keine Anpassung des Signifikanzniveaus, falls sich die Stichprobengröße von Studienteil B ändert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teil A: Eine statistische Signifikanz der ko-primären Endpunkte mit einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von Typ I von 5 % wird benötigt, bevor die sekundären Endpunkte betrachtet werden können.</p> <p>Teil B: Die ko-primären Endpunkte werden zuerst auf den Vergleich der wöchentlichen Dupilumab Dosierung gegen Placebo hin analysiert. Wenn beide Endpunkte statistisch signifikant sind, wird die Analyse der ko-primären Endpunkte von Dupilumab Q2W, oder des sekundären Endpunkts von Dupilumab wöchentlich fortgesetzt.</p> <p>Die Sicherheitsendpunkte werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
12b	<p>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</p>	<p><u>Subgruppenanalyse für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen für Studienteile A, B und C:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (12 bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Krankheitsdauer der EoE (Jahre seit Beginn der EoE bis Zeitpunkt der Randomisierung; < 5 Jahre, ≥ 5 Jahre) • Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg) • TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit (ja, nein) • Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte (ja, nein) • Asthma bronchiale in der Vorgeschichte (ja, nein) • Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte (ja, nein) • Nahrungsmittelallergie in der Vorgeschichte (ja, nein) <p><u>Subgruppen, die nur für die Wirksamkeitsanalysen berücksichtigt werden für Studienteile A, B und C:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI zu Baseline (< 25, ≥ 25- < 30, ≥ 30 kg/m²) • Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja, nein) • Ösophagusdilatation in der Vergangenheit (ja, nein) • Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings (ja, nein) • Eliminationsdiät in der Vergangenheit (ja, nein) <p><u>Zusätzliche nur für Teil B präspezifizierte Subgruppe für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inadäquates Ansprechen, Intoleranz und/oder Kontraindikation gegenüber TCS zur Behandlung der EoE (ja, nein)
Resultate		
13	<p>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</p>	

<p>13a</p>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Studienteil A:</p> <p><u>Dupilumab 300 mg QW</u></p> <p>a) 42 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 42 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 42 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Placebo QW</u></p> <p>a) 39 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 39 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 39 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p>Studienteil B:</p> <p><u>Dupilumab 300 mg QW</u></p> <p>a) 80 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 80 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 80 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Placebo QW</u></p> <p>a) 79 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 78 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 79 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Dupilumab 300 mg Q2W</u></p> <p>a) 81 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 81 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 81 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p>Studienteil A/C:</p> <p><u>Placebo/Dupilumab 300 mg QW</u></p> <p>a) Die Patienten aus Studienteil A, die an Teil C teilnahmen, wurden nicht randomisiert</p> <p>b) 37 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 37 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Dupilumab 300 mg QW/Dupilumab 300 mg QW</u></p> <p>a) Die Patienten aus Studienteil A, die an Teil C teilnahmen, wurden nicht randomisiert</p> <p>b) 40 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 40 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p>Studienteil B/C:</p> <p><u>Placebo/Dupilumab 300 mg Q2W</u></p> <p>a) 37 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 37 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 37 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Placebo/Dupilumab 300 mg QW</u></p> <p>a) 37 Patienten wurden randomisiert</p> <p>b) 37 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 37 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Dupilumab 300 mg QW/Dupilumab 300 mg QW</u></p> <p>a) Patienten, die während Studienteil B mit Dupilumab behandelt wurden, führten die Behandlung in Teil C unverändert fort</p> <p>b) 74 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p>
-------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) 74 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt <u>Dupilumab 300 mg Q2W/Dupilumab 300 mg Q2W</u></p> <p>a) Patienten, die während Studienteil B mit Dupilumab behandelt wurden, führten die Behandlung in Teil C unverändert fort</p> <p>b) 79 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten</p> <p>c) 79 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 24.09.2018 (Datum der Zustimmung des ersten Patienten) • Finale Analyse: 08.05.2020 (Datum der letzten Visite zu Woche 24) • Datenbankschluss: 20.05.2020 <p>Teil B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 12.08.2019 (Datum der Zustimmung des ersten Patienten) • Finale Analyse: 09.09.2021 (Datum der letzten Visite zu Woche 24) • Datenbankschluss: 30.09.2021 <p>Teil A/C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 24.09.2018 (Datum der Zustimmung des ersten Patienten in Teil A) • Finale Analyse: 18.11.2020 • Datenbankschluss: 17.12.2020 <p>Teil B/C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 12.08.2019 (Datum der Zustimmung des ersten Patienten in Teil B) • Finale Analyse: 07.06.2022 (Datum der letzten Visite zu Woche 12 der Follow-up-Phase) • Datenbankschluss: 14.07.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend. Die Studienteile A, B und C wurden wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

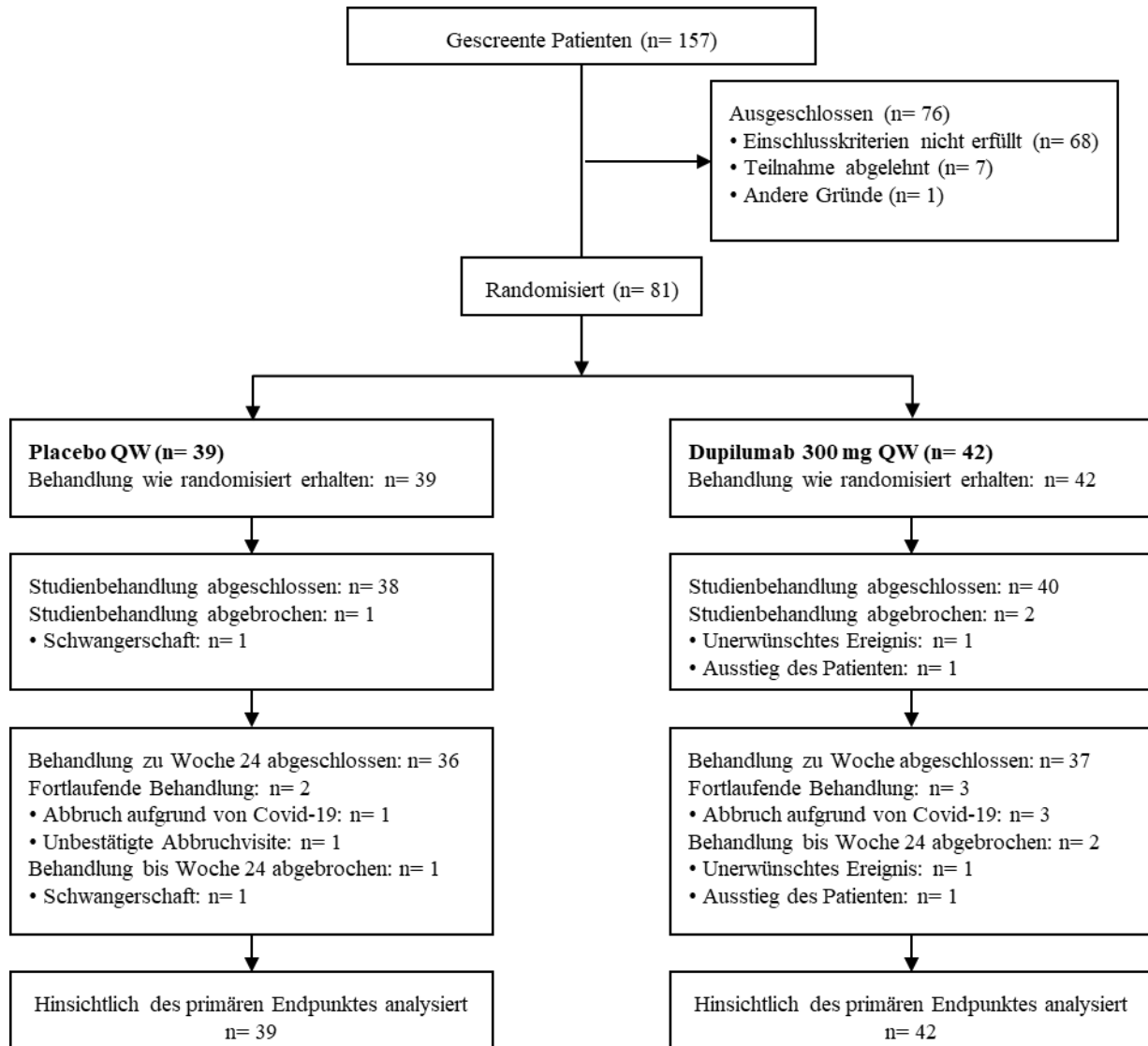


Abbildung 4-200: CONSORT-Flow-Chart für Studie EE-1774 Teil A

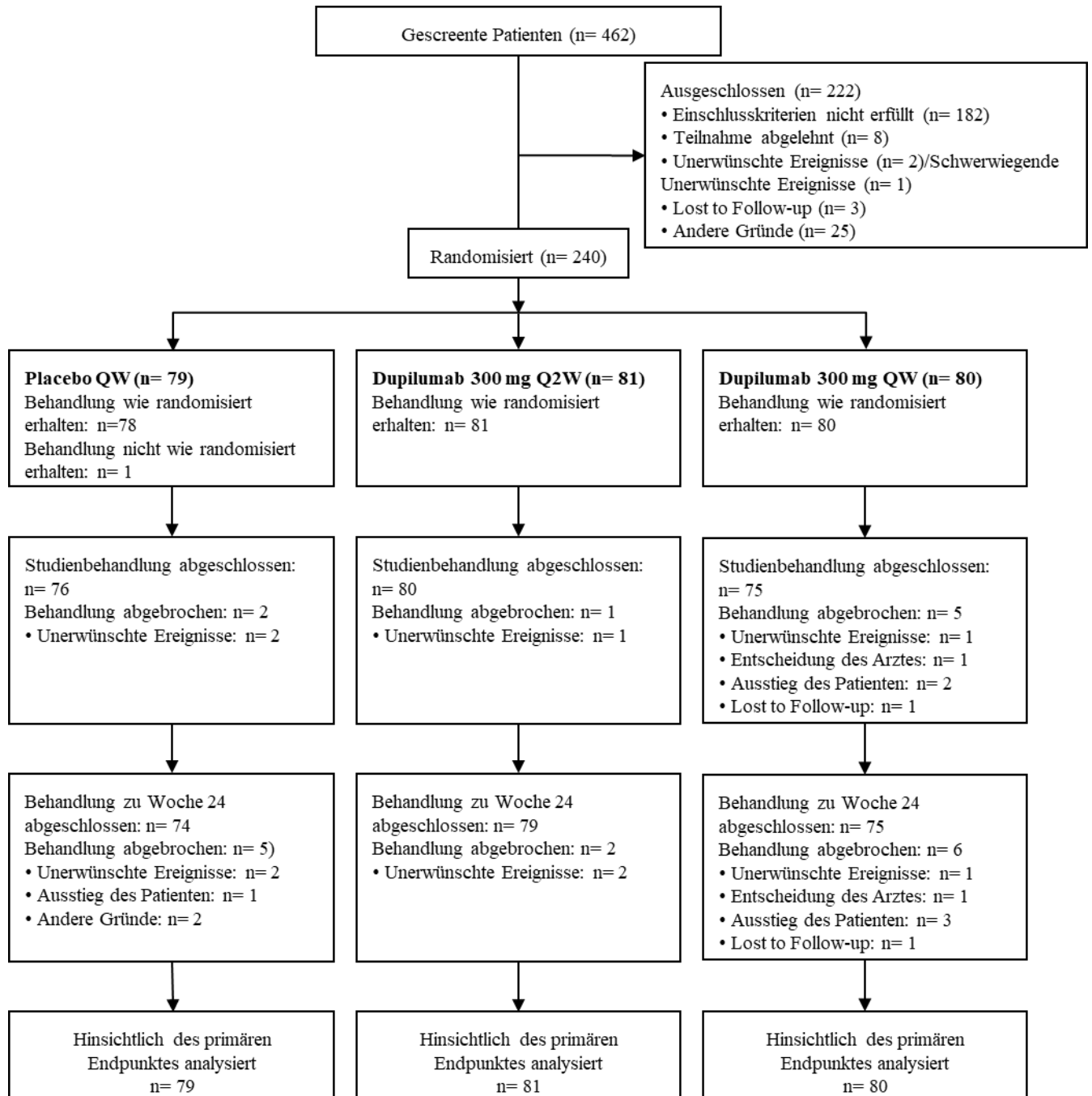


Abbildung 4-201: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1774 Teil B

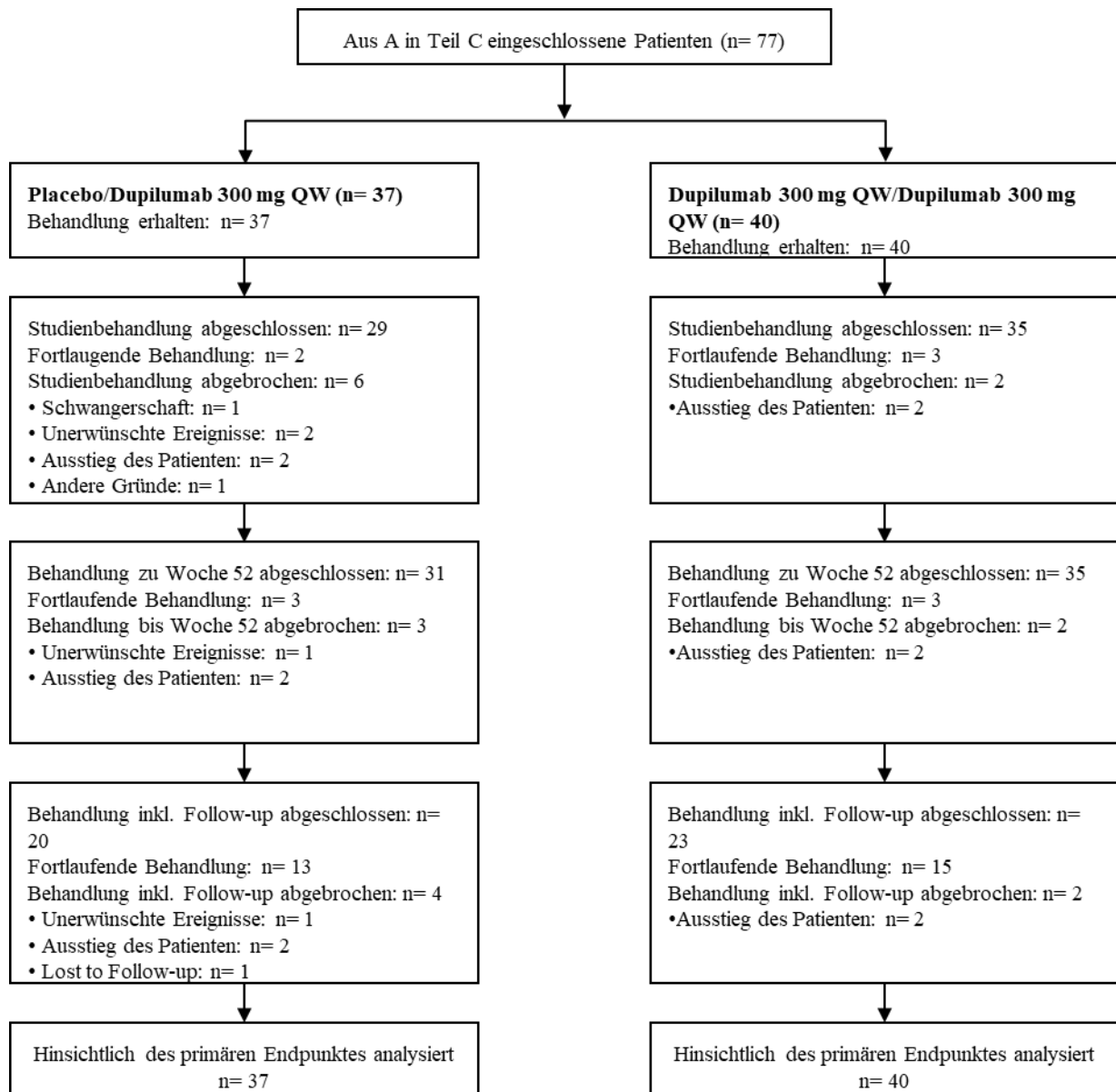


Abbildung 4-202: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1774 Teil A/C

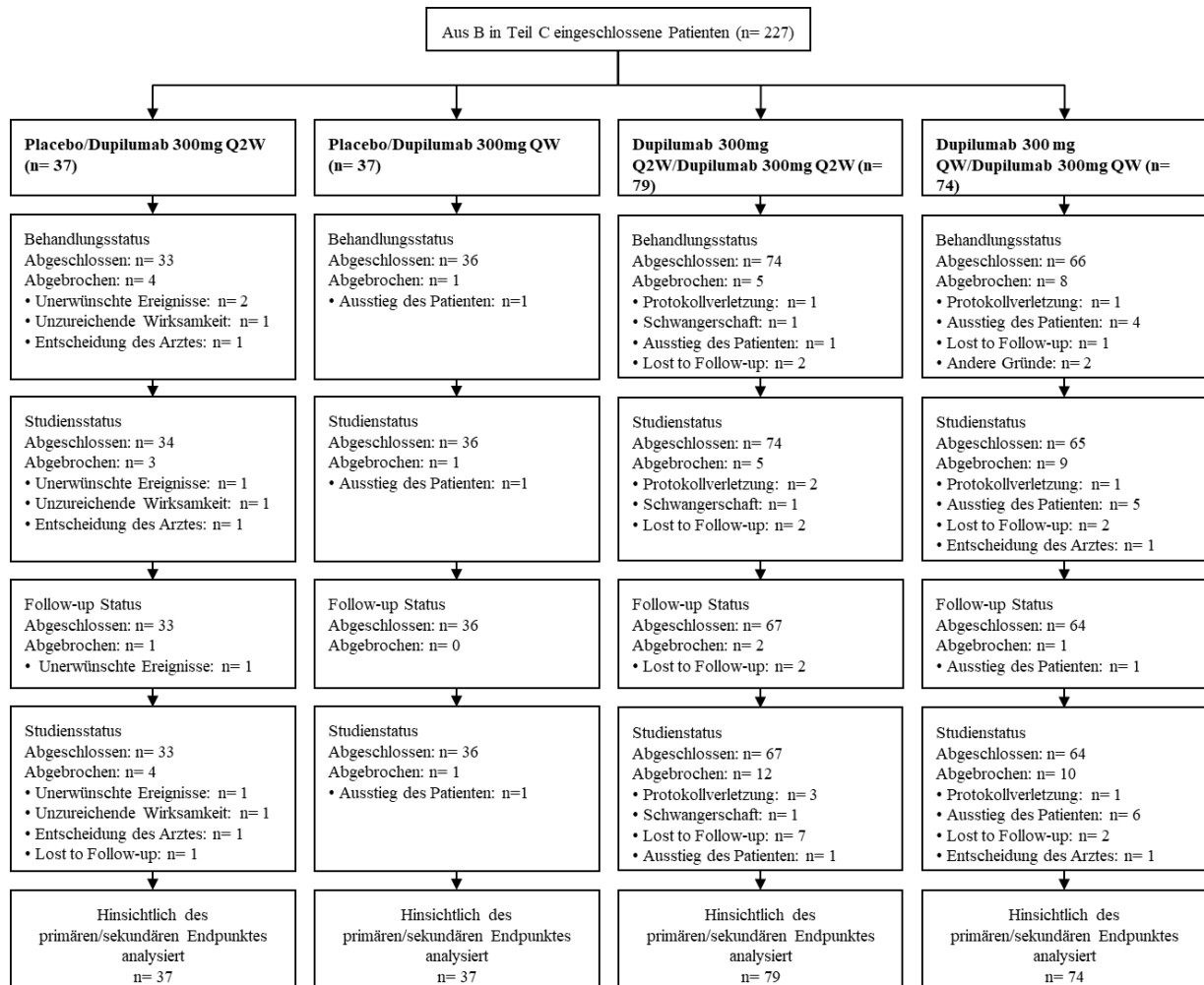


Abbildung 4-203:CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1774 Teil B/C

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 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie E-1774 A

Studie: EE-1774 A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis	CSR

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 EE-1774 A 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:

Die Randomisierung erfolgte über ein webbasiertes System (*Interactive Voice Response System, IVRS* oder *Interactive Web Response System, IWRS*).

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 mittels IVRS/TWRS.

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 war 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 Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl

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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EoE-Symptom Questionnaire (EoE-SQ)**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change of Dysphagia (Dysphagie-PGIC)**1. 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.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Severity of Dysphagia (Dysphagie-PGIS)**1. 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.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Notfalltherapie**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EoE-Impact Questionnaire (EoE-IQ)**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EE-1774 B

Studie: EE-1774 B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis	CSR

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 EE-1774 B 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:

Die Randomisierung erfolgte über ein webbasiertes System (*Interactive Voice Response System, IVRS* oder *Interactive Web Response System, IWRS*).

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 mittels IVRS/IWRS.

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 war 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 Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl

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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)**9. 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.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EoE-Symptom Questionnaire (EoE-SQ)**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change of Dysphagia (DYsphagie-PGIC)**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Severity of Dysphagia (Dysphagie-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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Notfalltherapie**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EoE-Impact Questionnaire (EoE-IQ)**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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine 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:

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:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

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:
