

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 K

*Eosinophile Ösophagitis bei Kindern
von 1 bis 11 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	34
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	36
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	56
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82

4.3.1.3.1	Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT.....	83
4.3.1.3.1.1	Mortalität	86
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)	89
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert.....	92
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Beurteilung endoskopischer Veränderungen anhand der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert	99
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient (PESQ-P)	103
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire- Caregiver (PESQ-C)	109
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version (PEESSv2.0)	116
4.3.1.3.1.8	Morbidität: Global Impression of Change Caregiver/Patient (GIC-P/-C)	119
4.3.1.3.1.9	Morbidität: Global Impression of Severity Caregiver/Patient (GIS-P/-C)	123
4.3.1.3.1.10	Morbidität: Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil zum Ausgangswert.....	127
4.3.1.3.1.11	Morbidität: Veränderung des Körpergewichts für den Alters z- Score zum Ausgangswert	130
4.3.1.3.1.12	Morbidität: BMI nach Alters z-Score	133
4.3.1.3.1.13	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Pediatric EoE Impact Scale Caregiver/Patient (PEIS-P/-C)	136
4.3.1.3.1.14	Unerwünschte Ereignisse	141
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	155
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	158
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	158
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	158
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	158
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	159
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	159
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	159
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	162
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	162
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	162
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	162
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	163
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	164
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	164
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	165
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	165

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	166
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	166
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	166
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	167
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	167
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	168
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	168
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	169
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	169
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	171
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	178
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	179
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	179
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	179
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	179
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	179
4.6	Referenzliste.....	181
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		184
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		188
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		190
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		191
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		195
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		212

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.....	15
Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE.....	17
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab.....	25
Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	36
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika und Biomarker der EoE zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Vorherige und aktuelle Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Begleiterkrankungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität.....	86
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	87

Tabelle 4-21: Unterstützende Langzeitergebnisse für den Endpunkt Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B).....	88
Tabelle 4-22: Operationalisierung der Reduktion der EOS	89
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)....	90
Tabelle 4-25: Unterstützende Langzeitergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil B)	91
Tabelle 4-26: Operationalisierung der Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert	92
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – <i>Histological Grade Score</i> (Woche 16, EE-1877 Teil A).....	94
Tabelle 4-29: Unterstützende Langzeitergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel – <i>Histological Grade Score</i> (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil A+B)	95
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – <i>Histological Stage Score</i> (Woche 16, EE-1877 Teil A)	96
Tabelle 4-31: Unterstützende Langzeitergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel – <i>Histological Stage Score</i> (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil A+B)	97
Tabelle 4-32: Operationalisierung der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores.....	99
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Beurteilung der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	101
Tabelle 4-35: Unterstützende Langzeitergebnisse für die Beurteilung endoskopischer Veränderungen anhand der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil A+B)	102
Tabelle 4-36: Operationalisierung des PESQ-P	103

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PESQ-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptomen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-P (Woche 16, EE-1877 Teil A).....	105
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-P (Woche 16, EE-1877 Teil A)	106
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Symptomen im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-P (Woche 16, EE-1877 Teil A)	108
Tabelle 4-41: Operationalisierung des PESQ-C.....	109
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PESQ-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-C (Woche 16, EE-1877 Teil A).....	111
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-C (Woche 16, EE-1877 Teil A)	112
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-C (Woche 16, EE-1877 Teil A)	114
Tabelle 4-46: Operationalisierung des PEESV2.0.....	116
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PEESV2.0 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-48: Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A).....	118
Tabelle 4-49: Operationalisierung des GIC-P/-C.....	119
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GIC-P/-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des GIC-P Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	121
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung des GIC-C Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	122
Tabelle 4-53: Operationalisierung des GIS-P/-C	123
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GIS-P/-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des GIS-P Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	125
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des GIS-C Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	126
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Körpergewichts nach Altersperzentil zum Ausgangswert	127
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	129
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Körpergewichts für den Alters z-Score zum Ausgangswert.....	130
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Körpergewicht in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	132
Tabelle 4-63: Operationalisierung des BMI.....	133
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den BMI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Veränderung des BMI nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	135
Tabelle 4-66: Operationalisierung des PEIS-P/-C	136
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PEIS-P/-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des PEIS-P Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	139
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Prozentuale Veränderung des PEIS-C Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	140
Tabelle 4-70: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	141
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, milde UE, moderate UE; schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	143

Tabelle 4-73: Unterstützende Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)	144
Tabelle 4-74: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund.....	145
Tabelle 4-75: 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 (Woche 16, EE-1877 Teil A)	146
Tabelle 4-76: Unterstützende Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)	148
Tabelle 4-77: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)	151
Tabelle 4-78: Unterstützende Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B).....	152
Tabelle 4-79: Unterstützende Ergebnisse für schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B).....	153
Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A).....	154
Tabelle 4-81: Unterstützende Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher UESI mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)	155
Tabelle 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	156
Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	157
Tabelle 4-84: Liste der eingeschlossenen RCT	158
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	159
Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	160
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	160
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	161
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	161
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	163
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	164

Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	164
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	165
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	167
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-96: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE.....	172
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	178
Tabelle 4-98: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	185
Tabelle 4-99: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	185
Tabelle 4-100: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane.....	186
Tabelle 4-101: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	189
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EE-1877	195
Tabelle 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EE-1877 Teil A	213

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-2: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1877 Teil A.....	211
Abbildung 4-3: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1877 Teil B.....	211

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AD	Atopische Dermatitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EoE-HSS	EoE-Histologisches Scoring-System
Eos	Eosinophile
EOS	Intraepitheliale Eosinophilenzahl
EOT	<i>End of Treatment</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EREFS	Endoskopischer Referenzscore
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIC-P/-C	<i>Global Impression of Change Patient/Caregiver</i>
GIS-P/-C	<i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver</i>
HpF	Hochauflösendes Gesichtsfeld
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IgE	Immunglobulin E
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall

LMS	Lambda-Mu-Sigma
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	<i>Multiple Imputation</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDCO	Pädiatrieausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PEESSv2.0	<i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version</i>
PEIS-P/-C	<i>Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver</i>
PESQ-P/-C	<i>Pediatric-EoE-Sign/Symptom Questionnaire-Patient/-Caregiver</i>
PIP	Pädiatrisches Prüfkonzept (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
Q2W	Zweiwöchentlich
Q3W	Dreiwöchentlich
QW	Wöchentlich
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SCS	Systemische Corticosteroide
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TCS	Topische Corticosteroide

TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
WO CF	<i>Worst observation carried forward</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) bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 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 infrage kommen, wurden Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) vom G-BA benannt [1].

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.

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	Kinder von 1 bis 11 Jahren (Körpergewicht \geq 15 kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend kontrolliert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	A1	Die Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Intervention	E2	Dupilumab subkutan verabreicht in Abhängigkeit des Körpergewichts des Patienten. 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W 30 kg bis < 40 kg: 300 mg Q2W \geq 40 kg: 300 mg QW	A2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Komparator	E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht dem Einschlusskriterium.

Endpunkte	E4	Mindestens ein patienten-relevanter 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; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; Q3W: Dreiwöchentliche Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Die Darstellung der vorliegenden Studienteile A und B der Studie R668-EE-1877 (EE-1877) erfolgt entsprechend dem Standard des CONSORT-Statements (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotential wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene gemäß den Angaben aus Anhang 4-F beschrieben.

Teil A der Studie EE-1877 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multi-zentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im Vergleich zu Placebo mit Hintergrund- und Notfalltherapie zu untersuchen. Bei Teil B der Studie EE-1877 handelt es sich um eine unkontrollierte 36-wöchige verlängerte aktive Behandlungsphase von Teil A, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab langfristig zu untersuchen. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Im Anschluss erfolgt in Abschnitt 4.4 eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die zulassungsbegründende Phase-III-Studie EE-1877 Teil A zeigt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zVT. Unterstützend wird der unkontrollierte Teil B der Studie EE-1877 dargestellt, um Ergebnisse zur langanhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen.

In der folgenden Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im Vergleich zu Placebo mit Hintergrund- und Notfalltherapie zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE

Endpunkt	Effektschätzer ^a Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	
	Mortalität	
Anzahl UE mit Todesfolge	Keine Ereignisse aufgetreten.	
Morbidität		
Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)		
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	OR	53,82 [7,38; 392,83] < 0,0001
	RR	23,24 [3,25; 166,43] 0,0017
	RD	64,52 [48,19; 80,85] < 0,0001
EoE-HSS		
Veränderung des <i>Histological Grade Score</i> im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,90 [-1,03; -0,77] < 0,0001
	Hedges' g	-3,07 [-3,52; -2,63]
Veränderung des <i>Histological Stage Score</i> im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,88 [-1,01; -0,76] < 0,0001
	Hedges' g	-3,10 [-3,55; -2,66]
EoE-EREFS		
Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-3,79 [-4,94; -2,63] < 0,0001
	Hedges' g	-1,44 [-1,88; -1,00]
PESQ-C		
Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,10 [-0,24; 0,04] 0,1526
	Hedges' g	-0,32 [-0,76; 0,12]
Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16	MWD	1,45 [-0,53; 3,42] 0,1507
	Hedges' g	0,32 [-0,12; 0,76]
Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,2064
	Hedges' g	-0,28 [-0,73; 0,16]
PESQ-P		
Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptome im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,13 [-0,07; 0,33] 0,2086
	Hedges' g	0,44 [-0,24; 1,12]
Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16	MWD	-1,80 [-4,62; 1,01] 0,2085
	Hedges' g	-0,44 [-1,12; 0,24]

Endpunkt	Effektschätzer ^a Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	
	Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Symptomen im Vergleich zum Ausgangswert	MWD
	Hedges' g	0,41 [-0,27; 1,09]
PEESSv2.0		
Veränderung des PEESSv2.0 Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-8,03 [-15,39; -0,67] 0,0328
	Hedges' g	-0,50 [-0,95; -0,04]
GIC		
Veränderung des GIC-C Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-1,20 [-1,84; -0,57] 0,0003
	Hedges' g	-0,88 [-1,35; -0,42]
Veränderung des GIC-P Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,38 [0,31; -1,07] 0,0605
	Hedges' g	-0,67 [-1,36; 0,03]
GIS		
Veränderung des GIS-C Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,06 [-0,34; 0,22] 0,6748
	Hedges' g	-0,10 [-0,56; 0,36]
Veränderung des GIS-P Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,32 [-0,72; 0,08] 0,1134
	Hedges' g	-0,55 [-1,25; 0,14]
Körpergewicht		
Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	2,79 [-1,10; 6,67] 0,1582
	Hedges' g	0,32 [-0,13; 0,77]
Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,13 [0,00; 0,25] 0,0492
	Hedges' g	0,45 [0,00; 0,90]
BMI		
Veränderung des BMI nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,25 [0,03; 0,48] 0,0301
	Hedges' g	0,51 [0,05; 0,97]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PEIS		
Veränderung des PEIS-C Gesamtscore zum Studienbeginn	MWD	-41,29 [-73,64; -8,94] 0,0130
	Hedges' g	-0,59 [-1,05; -0,13]
Veränderung des PEIS-P Gesamtscore zum Studienbeginn	MWD	-25,98 [-72,59; 20,64] 0,2666
	Hedges' g	-0,38 [-1,07; 0,31]
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE	OR	0,26 [0,06; 1,07] 0,0613

Endpunkt	Effektschätzer ^a Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	
		RR
	RD	-18,20 [-35,61; -0,79] 0,0406
Schwere UE	OR	1,41 [0,22; 9,22] 0,7161
	RR	1,38 [0,24; 7,93] 0,7166
	RD	2,23 [-9,75; 14,20] 0,7131
SUE ^a	OR	7,01 [0,43; 114,55] 0,1721
	RR	4,61 [0,23; 92,63] 0,3186
	RD	NE
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	0,12 [0,01; 1,97] 0,1373
	RR	0,18 [0,01; 3,71] 0,2693
	RD	NE
UESI	OR	1,89 [0,16; 22,47] 0,6126
	RR	1,84 [0,17; 19,94] 0,6136
	RD	2,46 [-6,89; 11,82] 0,6023

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Teil A der Studie EE-1877.

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten, wurde anstelle des OR das Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet.

eos: Eosinophile; GIC-P/-C: *Global Impression of Change Patient/Caregiver*; GIS-P/-C: *Global Impression of Severity Patient/Caregiver*; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; NE: Nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PEESv2.0: *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version*; PEIS-P/-C: *Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver*; PESQ-P/-C: *Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient/Caregiver*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System-Organ-Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau der in der Studie EE-1877 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte zeigten sich sowohl statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile als auch numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab. Sowohl bei der Morbidität als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen diese eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens gegenüber der zVT dar. Hinzukommt eine gute Verträglichkeit, gemessen anhand der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse. Hier ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Dupilumab.

Da es sich bei EoE um eine chronische Erkrankung handelt, fordert der G-BA im Allgemeinen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen [3]. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Zulassungserweiterungen für Kinder, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, klinische Studien aus ethischen Gründen nur auf das Nötigste beschränkt werden sollen.

Das pädiatrische Prüfkonzept (PIP), welches eine Studie mit einer 16-wöchigen placebo-kontrollierten Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten offenen Behandlungsphase (Teil B) und einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vorsieht, wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO, *Paediatric Committee*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) genehmigt. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass eine Studiendauer von 16 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE zu untersuchen. Daher wird in diesem Dossier, ungeachtet des formalen Ausschlusses der Studie EE-1877, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für diese besonders schutzbedürftige Patientenpopulation abgeleitet. Unterstützt werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 16 (Teil A) von einer anschließenden 36-wöchigen unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B), die eine langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bis zu 52 Wochen bestätigen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dupilumab sind im ersten Teil dieses Abschnitts zusammengefasst. Hier zeigen sich für Teil A der Studie EE-1877 sowohl numerische als auch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dupilumab gegenüber der zVT in patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierzu zählen insbesondere die histologischen Endpunkte, welche sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant sind. Diese zeigen, dass Dupilumab effektiv die der EoE zugrunde liegende Typ-2-Inflammation behandelt und somit den damit einhergehenden Umbau des Ösophagus und die damit verbundenen, im Verlauf der Erkrankung schwerer werdenden Symptome möglicherweise hinauszögert oder sogar verringert. Darüber hinaus zeigen weitere Morbiditätseindpunkte (GIC-C, PEESV2.0; Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score; Veränderung des BMI) signifikante Vorteile von Dupilumab gegenüber Placebo. Außerdem zeigen sich numerische Vorteile von Dupilumab sowohl in den Morbiditätseindpunkten als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab werden durch Teil B der Studie bestätigt. Das gute Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Dupilumab in dieser Altersgruppe wurden bereits in Studien anderer pädiatrischer Indikationen gezeigt [4, 5].

Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt bei Kindern mit EoE ohne Strikturen primär den Einsatz von PPI. Der Einsatz von TCS wird primär bei Vorliegen von Strikturen empfohlen. TCS können auch ohne Vorliegen von Strikturen angewandt werden, wobei in diesem Fall PPI zu bevorzugen sind, da TCS bei Kindern mit potenziell schweren Nebenwirkungen einhergehen können. Für Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab, d. h. Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie (PPI und TCS) unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, sind alle bisher verfügbaren empfohlenen medikamentösen Therapien bereits ausgeschöpft. Hinzukommt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher kein Arzneimittel zugelassen ist. Es gibt auch keine sonstigen Therapien (Ösophagusdilatation, Diäten), die die zugrunde liegende systemische Entzündung adressieren. Somit ergibt sich für die Patienten ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und zielgerichtete Therapie, die die Symptome und die

Lebensqualität von Patienten mit EoE langfristig verbessert und die der Erkrankung zugrunde liegende systemische Typ-2-Inflammation adressiert. Die Patientenpopulation der Studie EE-1877 umfasste Kinder, die auf eine vorangegangene PPI-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben. Mehr als drei Viertel der Patienten hatte in der Vergangenheit zudem eine Therapie mit TCS erhalten, auf welche mehr als die Hälfte der Kinder nicht angesprochen hat. Während der Studie führte ein Teil der Patienten ihre bestehende PPI-Therapie trotz unzureichenden Ansprechens fort, was unter anderem damit zusammenhängen könnte, dass die PPI-Therapie nur ein Teilansprechen gezeigt hat. Dies führte zwar nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der EoE (Spitzenwert der EOS ≥ 15 eos/hpf), weshalb die Kinder in die Studie eingeschlossen werden konnten, es wurde von ärztlicher Seite trotzdem ein hinreichender Nutzen gesehen, die Therapie im Hintergrund weiterzuführen. Auch bestehende Eliminationsdiäten wurden 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 als Notfalltherapie erhalten. In der Studie EE-1877 hat kein Patient die Notfalltherapie in Anspruch genommen, was u. a. damit zusammenhängen könnte, dass ein Großteil der Kinder schon mit TCS vorbehandelt wurde. Die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ ist durch die Vor-, Begleit- und Notfalltherapien in der Studie hinreichend umgesetzt.

Dupilumab, als zielgerichtete und systemische Therapieoption, ist das erste und bisher einzige Biologikum und Arzneimittel, dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im Anwendungsgebiet untersucht und bestätigt wurde.

Zusammenfassend besteht für Dupilumab im Anwendungsgebiet der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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 eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Patientenpopulation, Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) werden im Folgenden näher erläutert; ebenso die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet sowie Studientypen, auf denen die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab beruht.

Patientenpopulation

Dupilumab ist gemäß Fachinformation zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, zugelassen [6, 7]. Das vorliegende

Nutzendossier bezieht sich auf die Anwendungsgebietserweiterung bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab, das als subkutane Injektion verabreicht wird. Kinder mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 30 kg erhalten zweiwöchentlich (Q2W) eine Dosis von 200 mg. Kinder mit einem Körpergewicht von 30 kg bis < 40 kg erhalten eine Dosis von 300 mg Q2W und alle Kinder mit einem Körpergewicht \geq 40 kg erhalten eine wöchentliche (QW) Dosis von 300 mg [6, 7]. Eine von der Erhaltungsdosis abweichende Initialdosis wird bei Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet nicht verabreicht.

Vergleichstherapie

Die zVT für Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 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 unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) [1].

Endpunkte

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

Mortalität

- Anzahl UE mit Todesfolge

Morbidität

- Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)
- EoE-Histologisches Scoring-System (EoE-HSS; *Histological Grade Score*, *Histological Stage Score*)
- EoE-Endoskopischer Referenzscore (EoE-EREFS)
- *Global Impression of Change Caregiver/Patient* (GIC-P/-C)
- *Global Impression of Severity Caregiver/Patient* (GIS-P/-C)
- *Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version* (PEESSv2.0)
- *Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver/Patient* (PESQ-P/-C)
- Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil zum Ausgangswert

- Veränderung des Körpergewichts für den Alters z-Score zum Ausgangswert
- Body-Mass-Index (BMI) nach Alters z-Score

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

- *Pediatric EoE Impact Scale Caregiver/Patient (PEIS-P/-C)*

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

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

Eine detaillierte Aufstellung der für die einzelnen Endpunkte durchgeführten Analysen sowie Ausführungen zu ihrer Patientenrelevanz finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

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. Unterstützend werden die Langzeitdaten eines unkontrollierten Studienteils dargestellt.

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	Kinder von 1 bis 11 Jahren (Körpergewicht \geq 15 kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend kontrolliert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	A1	Die Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Intervention	E2	Dupilumab subkutan verabreicht in Abhängigkeit des Körpergewichts des Patienten. 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W 30 kg bis < 40 kg: 300 mg Q2W \geq 40 kg: 300 mg QW	A2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Komparator	E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid und PPI	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	\geq 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; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; Q3W: Dreiwöchentliche Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Erläuterungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Dupilumab [6, 7]. In Bezug auf die Intervention werden daher nur Studien berücksichtigt, bei denen Dupilumab in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Die zVT wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 13.10.2023 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt [1]. Auch die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch.

Da es sich bei EoE um eine chronische Erkrankung handelt, fordert der G-BA im Allgemeinen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen [3]. Hier werden jedoch nicht die Besonderheiten bei Zulassungserweiterungen für Kinder, welche als eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, berücksichtigt. Gemäß EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 muss jedes Arzneimittel, das in der EU zugelassen wird, für die Anwendung an Kindern und Jugendlichen geprüft werden [8]. Die für diese Prüfung durchgeführten klinischen Studien sind aus ethischen Gründen bei schutzbedürftigen Bevölkerungsgruppen wie Kindern auf das Nötigste zu beschränken. Daher muss das geplante Entwicklungsprogramm eines neuen Arzneimittels detailliert beschrieben und in Form eines pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP, *Paediatric Investigation Plan*) bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, *European Medicines Agency*) eingereicht werden. Der PIP durchläuft noch vor der Einreichung des Zulassungsantrages für Erwachsene einen Genehmigungsprozess beim Pädiatrieausschuss (PDCO, *Paediatric Committee*) der EMA. Der genehmigte PIP sieht für Dupilumab im Anwendungsgebiet der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren eine Studie mit 16-wöchiger kontrollierter Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B) sowie einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vor [9]. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass Studien, die den formalen Kriterien des G-BA – wie eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen – nicht erfüllen, dem durch die EMA genehmigten PIP jedoch entsprechen, für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab geeignet sind. Diese Studien werden zwar gemäß den formalen Kriterien des G-BA ausgeschlossen, jedoch ergänzend für die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens dargestellt.

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien 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

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

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

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern der medizinischen Datenbanken und der Studienregister wurde nach Entfernung von Dubletten und anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Selektion wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt. 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.

Die Aussagekraft der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Da die Nutzenbewertung auf RCTs beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCTs relevante Methodik beschrieben.

Das Verzerrungspotential wurde gemäß Verfahrensordnung als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Es liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. 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 werden 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

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

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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart und wird gemäß der Dossier-vorlage 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.

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.

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 (Status zum Ausgangswert)

- Alter
- Altersgruppe
- Ethnische Herkunft
- Abstammung („*race*“)
- Geschlecht
- Körpergröße
- Gewicht
- Gewichtsklasse
- Gewicht nach Altersperzentil
- Gewicht nach Altersperzentil Kategorien
- Gewicht nach Alters-*Z-Score*
- BMI
- BMI-Kategorie
- BMI nach Alters-*Z-Score*
- Land

Krankheitscharakteristika der EoE zu Studienbeginn

- Krankheitsdauer der EoE
- Krankheitsdauer der EoE nach Kategorie
- Alter bei Beginn der EoE

- PESQ-C
- PESQ-P
- Zahl der Eosinophilen (eos) in Biopsien aus drei verschiedenen Abschnitten des Ösophagus (proximal, zentral und distal)
- EoE-HSS
- EoE-EREFS

Vorherige und aktuelle Therapien

- Vorherige Ösophagusdilatation
- Vorherige topische Corticosteroide (TCS) für EoE
- Vorherige TCS für EoE wirksam
- Inadäquates Ansprechen, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber TCS
- Vorherige Biopsie mit ≥ 15 eos/ pro hochauflösendes Gesichtsfeld (hpf) nach 8-wöchiger PPI-Therapie
- PPI-Therapie bei Randomisierung
- Eliminationsdiät für EoE zum Zeitpunkt des Screenings
- Eliminationsdiät in der Vergangenheit

Biomarker zu Studienbeginn

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

Begleiterkrankungen zu Studienbeginn

- Atopische Dermatitis (AD) in der Vorgeschichte
- Asthma bronchiale in der Vorgeschichte
- Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte
- Nahrungsmittelallergien in der Vorgeschichte

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab wird im vorliegenden Dossier die placebokontrollierte Studie EE-1877 herangezogen, deren Design und Ergebnisse in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 dargestellt werden.

Eine Übersicht der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-4 aufgeführt.

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
EoE-Histologisches Scoring-System (EoE-HSS)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des <i>Histological Grade Scores</i> im Vergleich zum Ausgangswert Veränderung des <i>Histological Stage Scores</i> im Vergleich zum Ausgangswert
EoE-Endoskopischer Referenzscore (EoE-EREFS)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert
<i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient</i> (PESQ-P)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptome in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten¹ innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert
<i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver</i> (PESQ-C)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten¹ innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert
<i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version</i> (PEESSv2.0)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert
<i>Global Impression of Change Caregiver/Patient</i> (GIC-P/-C)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des GIC-P/-C Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert
<i>Global Impression of Severity</i>	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des GIS-P/-C Gesamtscores im Vergleich zum

Endpunkt	Operationalisierung
<i>Caregiver/Patient</i> (GIS-P/-C)	Ausgangswert
Körpergewicht/BMI	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil zum Ausgangswert • Veränderung des Körpergewichts für den Alters z-Score zum Ausgangswert • BMI nach Alters z-Score
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
<i>Pediatric EoE Impact Scale Caregiver/Patient</i> (PEIS-P/-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PEIS-P/-C Gesamtscores im Vergleich 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 UE	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
UE von speziellem Interesse (UESI)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
UE und SUE nach SOC und PT (entsprechend den Kriterien der Dossievorlage)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
<p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; eos: Eosinophile; GIC-P/-C: <i>Global Impression of Change Patient/Caregiver</i>; GIS-P/-C: <i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver</i>; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; PEESV2.0: <i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version</i>; PEIS-P/-C: <i>Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver</i>; PESQ-P/-C: <i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire- Patient/Caregiver</i>; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: <i>System-Organ-Class</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> <p>¹: Segmente beziehen sich auf die Tageszeiten „morgens“, „mittags“, „abends“ und „nachts“. Ein Tag besteht demnach aus 4 Segmenten.</p>	

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Patientenrelevanz und Validität

EoE ist eine chronische und progrediente Erkrankung, die 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), Veränderung der EoE-HSS- und EoE-EREFS-Gesamtscores

Patientenrelevanz und Validität

Durch den Kontakt mit Allergenen und Pathogenen und der daraus resultierenden gesteigerten Typ-2-Inflammation, kommt es bei EoE zu einer chronischen Entzündung der Ösophagusmukosa, die sich in Symptomen wie Übelkeit, Dysphagie und Bolusimpaktion manifestieren kann [11]. Besonders bei sehr jungen Kindern ist die EoE-Symptomatik sehr unspezifisch und heterogen und kann von Nahrungsverweigerung bis hin zu Gedeihstörungen führen [12]. Charakteristisch ist dabei die Infiltration der Ösophagusmukosa mit Immunzellen, darunter Eosinophile und Mastzellen, wobei die erhöhte Eosinophilenzahl zum Gewebeumbau des Ösophagusepithels bei EoE führt [13]. Vor allem unbehandelt kann dieser Gewebeumbau mit Fortschreiten der EoE zu einem fibrostenotischen Phänotyp und zu Bolusimpaktionen führen, welche oft in einem Aufenthalt in der Notaufnahme endet, um feststeckende Nahrungstücke zu entfernen [11, 14]. 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 [15]. Durch die hohe Anzahl der Eosinophilen kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung verschiedener Typ-2-Zytokine und weiteren Bestandteilen der eosinophilen Granula in der Ösophagusmukosa, wobei die Aktivität der Eosinophilen mit dem Ausmaß der Schluckbeschwerden korreliert [16]. Neben den histologischen Kriterien gehören auch endoskopische Diagnosekriterien, wie die Dehnbarkeit oder der Umbau des Ösophagus, zu wichtigen Markern des Therapieansprechens, da diese sich durch den progredienten Krankheitsverlauf der EoE mit der Zeit verschlechtern. Eine Reduktion der Eosinophilenzahl in der Ösophagusmukosa sowie die Veränderung der EoE-HSS- und EoE-EREFS-Gesamtscores sind 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. Der Spitzenwert 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) und zu Woche 16 (Ende der randomisierten Behandlungsphase) durchgeführt.

Histologische Veränderungen werden durch den EoE-HSS vertiefend evaluiert. Hierfür werden Schweregrad (*Grade Score*) sowie Ausmaß (*Stage Score*) anhand von 8 Merkmalen durch einen verblindeten, zentralen Pathologen mittels einer 4-Punkte-Skala (0 = normal; 3 = maximale Veränderung) bewertet. Bei den 8 Merkmalen handelt es sich um die

Eosinophilendichte, Basalzonen-Hyperplasie, Eosinophilen-Abszesse, Eosinophilen-Oberflächenschichtung, geweitete interzelluläre Räume, Veränderungen des Oberflächenepithels, dyskeratotische Epithelzellen und Fibrose der Lamina Propria.

Mittels des endoskopischen Bewertungssystems EoE-EREFS werden inflammatorische und fibrostenotische Merkmale wie Ödeme, Ringe, Exsudate, Furchen und Strikturen, bewertet. Dafür werden sowohl eine proximale als auch eine distale Region des Ösophagus betrachtet und jede Region mit einer Punktzahl von 0 bis 9 bewertet, was in einer Gesamtpunktzahl von 0 bis 18 resultiert. Eine höhere Punktzahl deutet auf verschlechterte inflammatorische und fibrostenotische Befunde hin.

Darstellung im Dossier:

- Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf
- Veränderung des *Histological Grade Scores* im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung des *Histological Stage Scores* im Vergleich zum Ausgangswert
- Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert

Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire (PESQ-P/-C)

Patientenrelevanz und Validität

Die EoE-Symptomatik bei Kindern ist sehr vielfältig. So gehören zu den häufig auftretenden Symptomen unter anderem Erbrechen, Übelkeit, Nahrungsverweigerung und Gedeihstörungen. Auch Schluckbeschwerden können auftreten [12]. Die Symptome werden als unangenehm oder sogar bedrohlich wahrgenommen und können den Alltag sowohl der Patienten als auch der Personen in deren direkten Umfeld, wie z. B. der Eltern, einschränken und die Lebensqualität beeinträchtigen [17, 18].

Der PESQ misst das Auftreten, die Dauer und die Schwere krankheitsspezifischer Symptome der EoE und ist somit ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität. Für den PESQ liegt neben der Version für Patienten (P; für Kinder von 8 bis 11 Jahre) auch eine Version für die unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Kinder beteiligten Personen (*Caregiver*, C) vor, welche als patientenrelevant erachtet wird, da ein zuverlässiges Ausfüllen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird [19].

Der PESQ wurde mithilfe einer fokussierten Literaturrecherche, Expertenbefragungen und kognitiven Interviews entwickelt und adressiert die Herausforderung, die fluktuierende und heterogene EoE-Symptomatik bei Kindern zu evaluieren [20]. Es konnte gezeigt werden, dass der PESQ die bei Kindern relevanten Symptome detektiert. Des Weiteren konnten die Anweisungen, Fragestellungen und Antwortmöglichkeiten sowohl durch die Kinder als auch durch die unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen der Kinder verstanden und zum Vervollständigen des Fragebogens umgesetzt werden [20].

Operationalisierung

Der PESQ umfasst Fragen zu den folgenden 8 Symptomen: Bauchschmerzen; brennendes Gefühl in der Brust; Säure, die zurück in den Hals gelangt; Nahrung, die zurück in den Hals gelangt; Erbrechen; Nahrungsverweigerung; Schluckbeschwerden; Nahrung, die stecken bleibt.

Die Patientenversion des Fragebogens (PESQ-P) wird von den Patienten (≥ 8 bis < 12 Jahre) ausgefüllt, die Caregiverversion (PESQ-C) dagegen von den unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen aller teilnehmenden Kinder (≥ 1 bis < 12 Jahre). Die Fragen werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Wird eine Frage mit „Ja“ beantwortet, wird der Zeitpunkt (letzte Nacht, diesen Morgen, diesen Nachmittag, diesen Abend) des Auftretens des Symptoms festgehalten. Die Tageszeiten werden als Segmente bezeichnet und als Gesamtsegmente mit Symptomen innerhalb eines Tages ausgewertet. Der PESQ-C enthält zusätzlich eine Frage zur Häufigkeit des Erbrechens beim Patienten. Der Fragebogen wird zur Bestimmung der symptomfreien Tage in einem Zeitraum von 14 Tagen verwendet. Das Ergebnis kann daher zwischen 0 und 14 liegen.

Der Fragebogen wird täglich abends mithilfe eines elektronischen Tagebuchs (eDiary) beantwortet.

Darstellung im Dossier:

PESQ-P:

- Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert
- Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16
- Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen zum Ausgangswert

PESQ-C:

- Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert
- Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16
- Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen zum Ausgangswert

Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version (PEESSv2.0)

Patientenrelevanz und Validität

Der PEESSv2.0 wurde anhand von FDA-Richtlinien und den generischen, validierten PedsQL™-Richtlinien entwickelt, um EoE-spezifische Symptome und Probleme abfragen und festhalten zu können [21]. Die EoE-Symptomatik- und deren Einfluss sowie Patientenrelevanzen sind für den Endpunkt PESQ bereits beschrieben. Der Fragebogen liegt in einer

Version für die Kinder sowie einer Version für deren unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen vor und wird seit 2011 verwendet. Der PEESsv2.0 wird sowohl von der FDA als auch der deutschen S2k-Leitlinie als validiert anerkannt [12]. In der Studie EE-1877 wird der PEESsv2.0 ausschließlich von den unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Kinder (≥ 1 bis <12 Jahre) beteiligten Personen ausgefüllt.

Operationalisierung

Der Fragebogen besteht aus 20 Fragen und fragt die Frequenz und Schwere der folgenden EoE-Symptome ab:

- Brustschmerzen
- Brennendes Gefühl in der Brust
- Bauchschmerzen
- Schluckbeschwerden
- Nahrung, die stecken bleibt
- Trinken, um die Nahrung schlucken zu können
- Erbrechen
- Übelkeit
- Nahrung, die zurück in den Hals gelangt
- Verringerte Nahrungsaufnahme
- Verlängerte Dauer des Essens

Die Fragen beziehen sich auf die Symptomatik innerhalb eines Zeitraums von einem Monat. Sowohl die Fragen zur Frequenz als auch die zur Symptomschwere werden auf einer Skala von 0 bis 4 beantwortet, wobei ein höherer Wert eine höhere Frequenz bzw. schwerere Symptome widerspiegelt. Der Gesamtscore des Fragebogens kann zwischen 0 und 100 Punkten liegen [21].

Darstellung im Dossier

- Veränderung des PEESsv2.0 Gesamtscores zum Ausgangswert

Global Impression of Change Caregiver/Patient (GIC-P/-C)

Patientenrelevanz und Validität

Mittels GIC-P/-C beurteilen die Patienten (P; ≥ 8 bis <12 Jahre) und die unmittelbar an der Pflege der Patienten beteiligten Personen aller teilnehmenden Kinder (C; ≥ 1 bis <12 Jahre)

die Gesamteinschätzung der Veränderung der EoE-Symptomatik in den letzten 7 Tagen. Da ein zuverlässiges Ausfüllen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird, wird die Caregiver-version (GIC-C) als patientenrelevant erachtet. Die EoE-Symptomatik und deren Einfluss sowie Patientenrelevanz sind für den Endpunkt PESQ bereits beschrieben. In der Vergangenheit wurde der GIC schon in verschiedenen Indikationen regelhaft als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität akzeptiert und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [22, 23].

Operationalisierung

In der Studie EE-1877 wird der Fragebogen in elektronischer Form ausgefüllt. Dieser besteht aus einer Frage, die mit Hilfe einer Skala von 1 bis 7 beantwortet wird.

Die Antwortmöglichkeiten des GIC-P lauten:

1 = „viel besser“; 2 = „etwas besser“; 3 = „ein wenig besser“; 4 = „keine Änderung“; 5 = „ein wenig schlimmer“; 6 = „etwas schlimmer“; 7 = „viel schlimmer“

Die Antwortmöglichkeiten des GIC-C lauten:

1 = „sehr viel verbessert“; 2 = „etwas verbessert“; 3 = „ein wenig verbessert“; 4 = „keine Änderung“; 5 = „ein wenig schlimmer“; 6 = „viel schlimmer“; 7 = „sehr viel schlimmer“

Darstellung im Dossier

- Veränderung des GIC-P/-C Gesamtscores zum Ausgangswert

Global Impression of Severity Caregiver/Patient (GIS-P/-C)

Patientenrelevanz und Validität

Mittels GIS-P/-C beurteilen die Patienten (P; ≥ 8 bis < 12 Jahre) und die unmittelbar an der Pflege der Patienten beteiligten Personen aller teilnehmenden Kinder (C; ≥ 1 bis < 12 Jahre) die Gesamteinschätzung der Veränderung der EoE-Symptomschwere in den letzten 7 Tagen. Da ein zuverlässiges Ausfüllen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird, wird die Caregiver-version (GIS-C) als patientenrelevant erachtet. Die EoE-Symptomatik und deren Einfluss sowie Patientenrelevanz sind für den Endpunkt PESQ bereits beschrieben. In der Vergangenheit wurde der GIS schon in verschiedenen Indikationen regelhaft als patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität akzeptiert und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [15, 16].

Operationalisierung

In der Studie EE-1877 wird der Fragebogen in elektronischer Form ausgefüllt. Die Schwere der EoE in den letzten 7 Tagen wird anhand von einer Frage erfasst, die mit einer Skala von 1 bis 4 ausgefüllt wird.

Die Antwortmöglichkeiten des GIS-P lauten:

1 = „nicht schlimm“; 2 = „etwas schlimm“; 3 = „schlimm“; 4 = „sehr schlimm“

Die Antwortmöglichkeiten des GIS-C lauten:

1 = „mild“; 2 = „moderat“; 3 = „schwer“; 4 = „sehr schwer“

Darstellung im Dossier

- Veränderung des GIS-P/-C Gesamtscores zum Ausgangswert

Veränderung des Körpergewichts

Patientenrelevanz und Validität

EoE führt zu erheblichen Schluckbeschwerden, was sich bei sehr jungen Kindern besonders durch Nahrungsverweigerung bemerkbar macht, die in Gedeihstörungen enden können [24, 25]. Diese kann nicht nur ein vermindertes körperliches Wachstum, sondern auch einen Entwicklungsrückstand des Gehirns nach sich ziehen und so das weitere Leben des Kindes stark beeinträchtigen [25]. Da die Veränderung des Körpergewichts aus dem EoE-bedingten Symptom der Nahrungsverweigerung resultiert, wird dieses als krankheitsspezifisches und patientenrelevantes Messinstrument erachtet.

Operationalisierung

Das Körpergewicht von sehr jungen Kindern kann starken Schwankungen unterliegen und ist stark von der individuellen Wachstumsgeschwindigkeit des jeweiligen Kindes abhängig. Aus diesem Grund wird das Körpergewicht nach Altersperzentil und Alters z-Score sowie der BMI nach Altersperzentil bewertet. Das Körpergewicht und das Alter (in Monaten) der Patienten wird zu jeder Visite ermittelt und festgehalten. Das Körpergewicht nach Altersperzentil wird basierend auf den Wachstumstabellen des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) von 0 bis 20 Jahren (für Patienten von 2 bis unter 12 Jahren) und der *World Health Organization* (WHO) von 0 bis unter 2 Jahren (für Patienten von 1 bis unter 2 Jahren) berechnet. Diese Tabellen enthalten ein Set geglätteter Perzentile sowie CDC-Lambda-Mu-Sigma (LMS) Parameter für die Berechnung von weiteren Perzentilen. Das Körpergewicht nach Alters z-Score wird basierend auf den Wachstumstabellen des CDC von 0 bis 20 Jahren (für Patienten von 2 bis unter 12 Jahren) und der WHO von 0 bis unter 2 Jahren (für Patienten von 1 bis unter 2 Jahren) berechnet. Diese Tabellen enthalten ein Set geglätteter Perzentile sowie LMS-Parameter für die Berechnung von z-Scores. Der BMI nach Altersperzentil wird basierend auf den Wachstumstabellen des CDC von 0 bis 20 Jahren (für Patienten von 2 bis unter 12 Jahren) und der WHO von 0 bis unter 2 Jahren (für Patienten von 1 bis unter 2 Jahren) berechnet. Diese Tabellen enthalten ein Set geglätteter Perzentile sowie LMS-Parameter für die Berechnung von z-Scores.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver (PEIS-P/-C)

Patientenrelevanz und Validität

EoE geht mit einer erheblichen und langfristigen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder einher. Die EoE-bedingten Beschwerden bei der

Nahrungsaufnahme führen nicht nur zur Entwicklung von Vermeidungsstrategien zur Nahrungsaufnahme (vermehrtes Trinken, Essen dauert länger), sondern können auch, insbesondere bei sehr jungen Kindern, zur Nahrungsverweigerung führen, die in Gedeihstörungen enden kann [24, 25]. Ferner können psychosoziale Einschränkungen auftreten und die mentale Gesundheit der Kinder kann beeinträchtigt werden. Insbesondere ältere Kinder können Depressionen und Angstzustände entwickeln, die mit Schlaf- und Schulproblemen einhergehen und so die Lebensqualität der betroffenen Kinder stark einschränken [12]. Neben den Patienten sind auch die Menschen in deren direkten Umfeld durch die Erkrankung beeinträchtigt. Eltern und Angehörige können unter verstärktem Stress stehen und müssen teilweise ihre Berufstätigkeit aufgeben. Die Eltern und Angehörigen der betroffenen Kinder sorgen sich unter anderem über das Wachstum und die Nahrungsaufnahme ihres Kindes sowie über das mögliche Steckenbleiben von Nahrung im Ösophagus [19, 20]. Somit wird sowohl die Lebensqualität der betroffenen Kinder als auch die der Personen in ihrem Umfeld stark beeinträchtigt [12]. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität korreliert dabei mit der Erkrankungsdauer [26] sowie der Symptomschwere und der Krankheitsaktivität. Umgekehrt führen eine Verbesserung der Symptome und eine Reduktion der Krankheitsaktivität zu einer nachweislichen Verbesserung der Lebensqualität [27].

Der PEIS ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität.

Operationalisierung

Der PEIS-P ist ein patientenberichteter Fragebogen, der von den Patienten (≥ 8 bis < 12 Jahre) in elektronischer Form ausgefüllt wird. Zusätzlich liegt der PEIS in einer Variante für die unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen aller teilnehmenden Kinder (≥ 1 bis < 12 Jahre) vor (PEIS-C). Der Fragebogen erfasst soziale und emotionale Auswirkungen der EoE auf die Kinder (PEIS-P) und die unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Kinder beteiligten Personen (PEIS-C).

Der PEIS-P umfasst folgende Fragen:

1. Wie oft warst du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage besorgt?
2. Wie oft warst du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage traurig?
3. Wie oft warst du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage vor anderen Menschen beschämt?
4. Wie oft hattest du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage Schlafprobleme?
5. Wie oft hattest du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage Konzentrationsprobleme in der Schule?
6. Wie oft hattest du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage Probleme mit deinen Freunden zu spielen?

Alle Fragen (mit Ausnahme von Frage 5) werden anhand einer Skala von 0 bis 4 (0 = „nie“; 1 = „fast nie“; 2 = „manchmal“; 3 = „fast immer“; 4 = „immer“) beantwortet. Die Skala für Frage 5 umfasst 6 Antwortmöglichkeiten (0 = „nie“; 1 = „fast nie“; 2 = „manchmal“; 3 = „fast immer“; 4 = „immer“; 5 = „nicht zutreffend – ich war die letzten 7 Tage nicht in der Schule“). Die durchschnittliche Punktzahl wird berechnet, in dem die Summe der beantworteten Fragen durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt wird und kann von 0 bis 4 reichen. Eine größere Punktzahl deutet auf einen größeren negativen Einfluss der EoE auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes hin.

Der PEIS-C umfasst folgende Fragen:

1. Wie oft waren Sie aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage besorgt?
2. Wie oft waren Sie aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage traurig?
3. Wie stark waren Ihre sozialen Aktivitäten aufgrund der EoE Ihres Kindes in den letzten 7 Tagen eingeschränkt?
4. Sind Sie derzeit erwerbstätig? (Wenn „Ja“, machen Sie weiter mit Fragen 4a und 4b, wenn „Nein“, machen Sie weiter mit Frage 5)
 - a. An wie vielen Tagen während der letzten 7 Tage konnten Sie ihrer Arbeit aufgrund der EoE Ihres Kindes nicht nachgehen?
 - b. Wie stark war Ihre Produktivität bei der Arbeit aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage eingeschränkt?
5. Wie stark waren Ihre täglichen Aktivitäten (z. B. Hausarbeit, Einkaufen gehen) aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage eingeschränkt?
6. Wie stark hatten Sie während der letzten 7 Tage Probleme in Ihren Beziehungen aufgrund der EoE Ihres Kindes?

Alle Fragen (mit Ausnahme von Fragen 4a und 4b) werden anhand einer Skala von 0 bis 4 (0 = „gar nicht“; 1 = „sehr wenig“; 2 = „ein wenig“; 3 = „sehr stark“; 4 = „außerordentlich stark“) beantwortet. Die durchschnittliche Punktzahl wird berechnet, in dem die Summe der beantworteten Fragen durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt wird und kann von 0 bis 4 reichen. Wird Frage 4 mit „Nein“ beantwortet, werden Fragen 4a und 4b als fehlende Antwort gewertet. Die Antwort auf Frage 4a wird nicht in die Berechnung des Gesamtscores einbezogen. Eine größere Punktzahl deutet auf einen größeren negativen Einfluss der EoE auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen des betroffenen Kindes hin.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des PEIS-P/-C Gesamtscores 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-1877 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 Hypersensitivitätsreaktion
- Helminthische Infektion
- Klinische symptomatische Eosinophilie (oder Eosinophilie assoziiert mit klinischen Symptomen)
- Jegliche schweren Formen der Konjunktivitis oder Blepharitis
- Keratitis

- Schwere Reaktion an der Injektionsstelle
- Herpes simplex Infektion
- Arthralgie

Zur Klassifikation von UE wurde das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der Version 25.1 herangezogen.

Darstellung im Dossier

- Gesamtraten der UE, SUE, UESI und Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Gesamtraten der UE nach Schweregrad
- UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind

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

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.

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

Nicht zutreffend.

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß den formalen Kriterien des G-BA und nach § 35a SGB V liegen keine Studien vor. Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase III Studie EE-1877, die den Anforderungen des durch die EMA genehmigten PIP entsprechen,

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

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

werden für die gesamte Patientenpopulation ergänzend dargestellt. Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse oder zur Einschätzung der Aussagekraft werden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen, im Sinne der VerfO des G-BA durchgeführt.

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß den formalen Kriterien des G-BA und nach § 35a SGB V liegen keine Studien vor. Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden

Phase-III-Studie EE-1877, die den Anforderungen des durch die EMA genehmigten PIP entsprechen, werden für die gesamte Patientenpopulation ergänzend dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten sind Subgruppenanalysen weder methodisch noch inhaltlich sinnvoll.

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

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

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

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

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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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.*

Nicht zutreffend.

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.

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 4-5: 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-1877 Teil A	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Dupilumab in Abhängigkeit des Körpergewichts: <i>Higher Exposure</i> ≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg Q2W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg Q2W <i>Lower Exposure</i> ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg Q4W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg Q4W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg Q2W Placebo entsprechend Dupilumab
EE-1877 Teil B	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Dupilumab in Abhängigkeit des Körpergewichts: <i>Higher Exposure</i> ≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg Q2W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg Q2W ≥ 60 kg: 300 mg QW <i>Lower Exposure</i> ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg Q4W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg Q4W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg Q2W ≥ 60 kg: 300 mg Q2W
EE-1877 Teil C	ja	ja	abgeschlossen	108 Wochen	Dupilumab in Abhängigkeit des Körpergewichts: ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg Q3W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W ≥ 30 kg bis < 40 kg: 300 mg Q2W ≥ 40 kg: 300 mg QW

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 17.10.2024 durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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-1877 Teil A	Ausschlussgrund A6 (Studiendauer): Die Studie ist mit einer Studiendauer von 16 Wochen kürzer als vom G-BA bei chronischen Erkrankungen in der Regel geforderte Mindeststudiendauer.
EE-1877 Teil B	Ausschlussgrund A3 (Vergleichstherapie): Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
EE-1877 Teil C	Ausschlussgrund A3 (Vergleichstherapie): Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß den formalen Kriterien des G-BA und nach § 35a SGB V liegen keine Studien vor. Da die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie EE-1877 den Anforderungen des durch die EMA genehmigten PIP entsprechen, werden diese für die gesamte Patientenpopulation zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ergänzend dargestellt.

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.

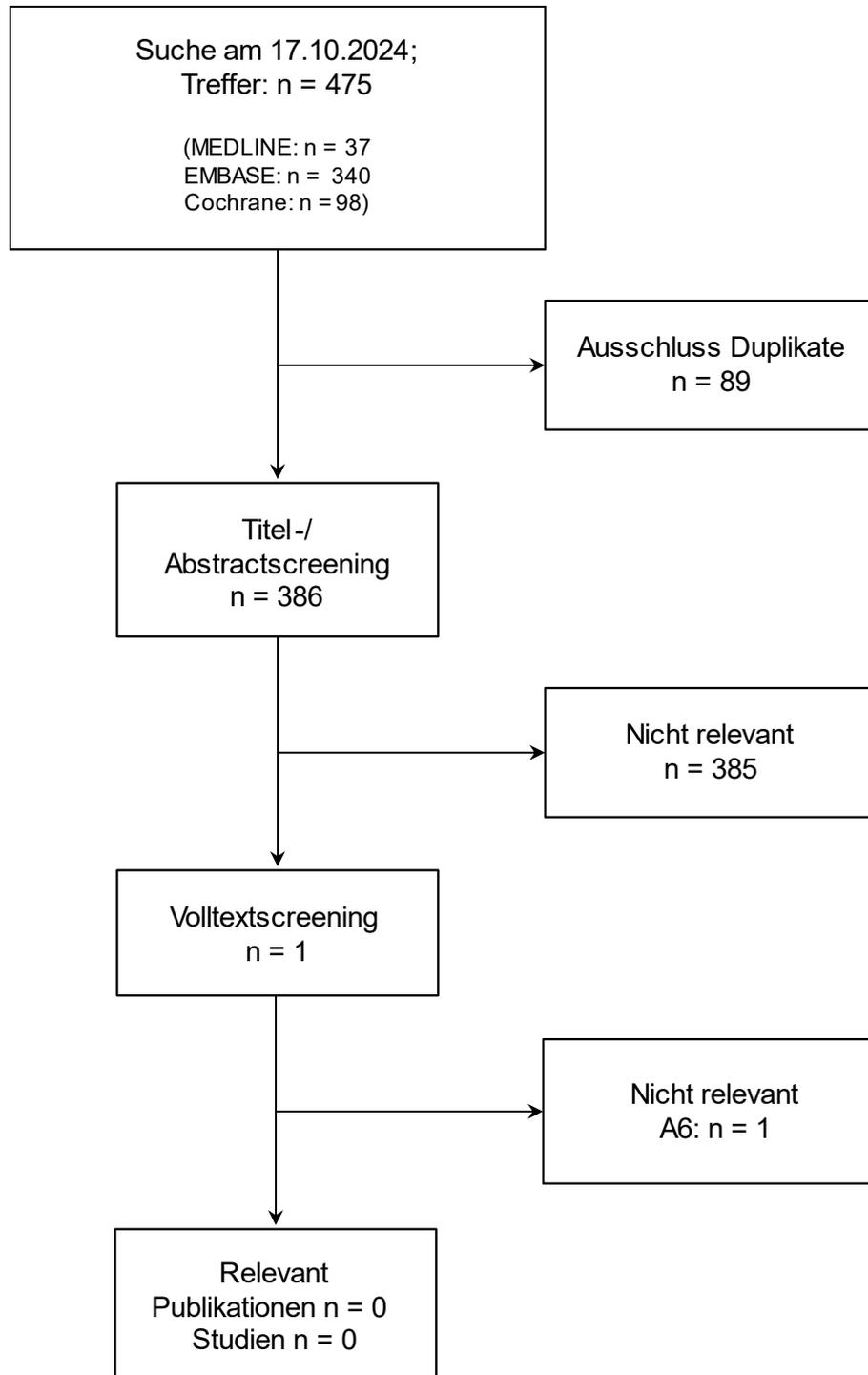


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 17.10.2024 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 386 Treffer für das Titel-/Abstractscreening. Hierbei wurden 385 Treffer als nicht relevant eingestuft. Eine Publikation wurde im Volltext geprüft. Es wurde keine relevante Publikation identifiziert.

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 4-5) 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 4-7: 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)
Es wurden keine relevanten Quellen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert.				
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 4-7 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 17.10.2024 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 4-5) 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
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 4-8 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 Suche auf der Webseite des G-BA wurde am 17.10.2024 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.

Im Rahmen der Suche nach Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, wurde keine Studie mit einer formal ausreichenden Studiendauer identifiziert.

Im Folgenden wird der Teil A der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie EE-1877 ergänzend dargestellt. Aufgrund der Studiendauer von 16 Wochen ist dieser Teil formal nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a SGB V zu belegen. In diesem Kontext ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Zulassungserweiterungen für Kinder, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, klinische Studien aus ethischen Gründen nur auf das Nötigste beschränkt werden sollen. Das pädiatrische Prüfkonzept (PIP), welches eine Studie mit einer 16-wöchigen placebo-kontrollierten Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B) und einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vorsieht, wurde durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) genehmigt. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass eine Studiendauer von 16 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE zu untersuchen. Daher wird in diesem Dossier, ungeachtet des formalen Ausschlusses, die zulassungsbegründende Studie ergänzend dargestellt. Unterstützt wird diese durch die Darstellung von Teil B der Studie EE-1877, um zudem die langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zu bestätigen.

Tabelle 4-9: 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])
Studien zum Nachweis des Zusatznutzens						
-						
Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens - placebokontrolliert						
EE-1877 Teil A	ja	ja	nein	ja [28]	ja [29-31]	[32]
Unterstützende Evidenz zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit						
EE-1877 Teil B	ja	ja	nein	ja [33]	ja [29-31]	[32]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.1 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.						

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])
<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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EE-1877 Teil A	RCT, doppelblind, parallel	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE, die vor Studienbeginn eine 8-wöchige PPI-Behandlung erhalten haben	<p>Dupilumab</p> <p><i>Higher exposure</i></p> <p>≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg s. c. Q2W</p> <p>≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg s. c. Q2W</p> <p>≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg s. c. Q2W</p> <p>+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 37)</p> <p><i>Lower exposure</i></p> <p>≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg s. c. Q4W</p> <p>≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg s. c. Q4W</p> <p>≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg s. c. Q2W</p> <p>+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 31)</p> <p>Placebo s. c. Q2W + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 34)</p>	<p><u>Screening:</u> 12 Wochen</p> <p><u>Behandlung:</u> 16 Wochen</p>	<p><u>Länder:</u> USA, Kanada</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 09/2020–04/2022</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 Eosinophilen pro hochauflösendes Gesichtsfeld (eos/hpf)</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u></p> <p>EoE-Histologisches Scoring-System (EoE-HSS)</p> <p><i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient/-Caregiver (PESQ-P/-C)</i></p> <p><i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version (PEESSv2.0)</i></p> <p><i>Global Impression of Change Patient/Caregiver (GIC-P/-C)</i></p> <p><i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver (GIS-P/-C)</i></p> <p><i>Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver (PEIS-P/-C)</i></p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE)</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		Ereignisse (SUE) Therapieabbrüche aufgrund von UE UE von speziellem Interesse (UESI)
EE-1877 Teil B	Randomisiert; doppelblind	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE, die Studienteil A vollständig abgeschlossen haben	<p>Dupilumab</p> <p><i>Higher exposure</i></p> <p>≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg s. c. Q2W</p> <p>≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg s. c. Q2W</p> <p>≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg s. c. Q2W</p> <p>≥ 60 kg: 300 mg s. c. QW</p> <p>+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 55)</p> <p><i>Lower exposure</i></p> <p>≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg s. c. Q4W</p> <p>≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg s. c. Q4W</p> <p>≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg s. c. Q2W</p> <p>≥ 60 kg: 300 mg s. c. Q2W</p> <p>+ Hintergrundtherapie + Notfalltherapie (n = 43)</p>	<p><u>Behandlung:</u> 36 Wochen</p> <p><u>Follow-Up:</u> 12 Wochen</p>	<p><u>Länder:</u> USA, Kanada</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 03/2021–01/2023</p>	<p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf</p> <p>EoE-HSS</p> <p>PESQ-P/-C</p> <p>GIC-P/-C</p> <p>GIS-P/-C</p> <p>PEIS-P/-C</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Gesamtrate aller UE</p> <p>SUE</p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE</p> <p>UESI</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms ist Teil C der Studie EE-1877 für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht näher beschrieben.</p> <p>EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; GIC-P/-C: <i>Global Impression of Change Patient/Caregiver</i>; GIS-P/-C: <i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver</i>; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; QW: Wöchentliche Gabe; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; Q4W: Vierwöchentliche Gabe; PEESv2.0: <i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version</i>; PEIS-P/-C: <i>Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver</i>; PESQ-P/-C: <i>Pediatric EoE Symptom/Sign Questionnaire-Patient/Caregiver</i>; s. c.: Subkutan; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>						

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

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

Studie	Dupilumab <i>Higher Exposure</i> + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab <i>Lower Exposure</i> ^b + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo Q2W + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
EE-1877 Teil A	≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg s. c. Q2W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg s. c. Q2W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg s. c. Q2W	≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg s. c. Q4W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg s. c. Q4W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg s. c. Q2W	Placebo s. c. Q2W	<u>Vorbehandlung:</u> 8-wöchige Behandlung mit PPI während der Screening-Phase oder in der Vorgeschichte <u>Erlaubte Hintergrundtherapie:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit PPI behandelt wurden oder eine Eliminationsdiät durchführten, setzten diese Therapie während der Studie unverändert fort. <u>Notfalltherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Corticosteroide (SCS) • Topische Corticosteroide (TCS) • Ösophagusdilatationen
EE-1877 Teil B	≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg s. c. Q2W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg s. c. Q2W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg s. c. Q2W ≥ 60 kg: 300 mg s. c. Q2W	≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg s. c. Q4W ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg s. c. Q4W ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg s. c. Q2W ≥ 60 kg: 300 mg s. c. Q2W	Nicht zutreffend.	<u>Erlaubte Hintergrundtherapie:</u> Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit PPI behandelt wurden oder eine Eliminationsdiät durchführten, setzten diese Therapie während der Studie unverändert fort. <u>Notfalltherapie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SCS • TCS • Ösophagusdilatationen
Aufgrund des fehlenden Vergleichsarms ist Teil C der Studie EE-1877 für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht näher beschrieben. b: Entsprechend der Zulassung wird das Dupilumab Behandlungsregime <i>Lower Exposure</i> im weiteren Verlauf nicht dargestellt. PPI: Protonenpumpeninhibitoren; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; Q4W: Vierwöchentliche Gabe; s. c.: Subkutan; SCS: Systemische Corticosteroide; TCS: Topische Corticosteroide				

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
Altersgruppe n (%)				
≥ 1–< 6 Jahre	8 (23,5)	14 (37,8)	4 (22,2)	14 (37,8)
≥ 6–< 12 Jahre	26 (76,5)	23 (62,2)	14 (77,8)	23 (62,2)
≥ 1–< 8 Jahre	17 (50,0)	20 (54,1)	9 (50,0)	20 (54,1)
≥ 8–< 12 Jahre	17 (50,0)	17 (45,9)	9 (50,0)	17 (45,9)
Alter (Jahre)				
n	34	37	18	37
MW (SD)	7,2 (3,03)	6,8 (3,11)	7,1 (3,42)	6,8 (3,11)
Median	7,5	7,0	7,5	7,0
Q1: Q3	6,0: 10,0	4,0: 10,0	6,0: 10,0	4,0: 10,0
Min: Max	1: 11	1: 11	1: 11	1: 11
Geschlecht n (%)				
Männlich	25 (73,5)	28 (75,7)	14 (77,8)	28 (75,7)
Weiblich	9 (26,5)	9 (24,3)	4 (22,2)	9 (24,3)
Länder n (%)				
Kanada	0	0	0	0
USA	34 (100)	37 (100)	18 (100)	37 (100)
Ethnizität n (%)				
Nicht	30 (88,2)	33 (89,2)	16 (88,9)	33 (89,2)

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
Hispanisch/Latino				
Hispanisch/Latino	3 (8,8)	2 (5,4)	2 (11,1)	2 (5,4)
Unbekannt	1 (2,9)	0	0	0
Keine Angabe	0	2 (5,4)	0	2 (5,4)
<u>Abstammung n (%)</u>				
Weiß	30 (88,2)	32 (86,5)	15 (83,3)	32 (86,5)
Schwarz/ afroamerikanisch	3 (8,8)	4 (10,8)	2 (11,1)	4 (10,8)
Asiatisch	0	1 (2,7)	0	1 (2,7)
Andere	1 (2,9)	0	1 (5,6)	0
<u>Größe (cm)</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	124,8 (19,83)	120,2 (19,50)	126,3 (21,66)	122,2 (19,47)
Median	127,8	122,0	129,2	124,8
Q1: Q3	116,0: 138,5	101,5: 140,0	117,7: 143,0	104,6: 141,0
Min: Max	81: 170	82: 148	84: 152	87: 152
<u>Gewichtsklasse n (%)</u>				
≥ 5–15 kg	5 (14,7)	5 (13,5)	3 (16,7)	5 (13,5)
≥ 15–<30 kg	18 (52,9)	19 (51,4)	8 (44,4)	19 (51,4)
≥ 30–<60 kg	11 (32,4)	13 (35,1)	7 (38,9)	13 (35,1)

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<u>Gewicht (kg)</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	28,3 (11,99)	26,0 (10,60)	29,7 (13,05)	27,5 (11,21)
Median	24,8	24,8	26,4	26,4
Q1: Q3	21,0: 35,2	15,7: 32,2	20,5: 44,4	17,3: 32,3
Min: Max	11: 60	12: 47	12: 49	13: 51
Gewicht für Altersperzentile zu Baseline				
n	34	37	18	37
MW (SD)	47,68 (32,84)	47,21 (28,66)	49,8 (35,40)	50,3 (28,77)
Median	38,19	46,47	58,9	52,9
Q1: Q3	19,26: 80,93	19,30: 68,93	13,1: 85,4	22,5: 75,5
Min: Max	1,1: 99,8	1,8: 96,8	2: 100	2: 98
Gewicht für Altersperzentile nach Kategorie, n (%)				
0–< 25 %	11 (32,4)	10 (27,0)	8 (44,4)	10 (27,0)
25 %–< 50 %	7 (20,6)	12 (32,4)	0	7 (18,9)
50 %–< 75 %	7 (20,6)	8 (21,6)	5 (27,8)	10 (27,0)
≥ 75 %	9 (26,5)	7 (18,9)	5 (27,8)	10 (27,0)
Gewicht für Alters-Z-Score				
n	34	37	18	37
MW (SD)	0,0 (1,27)	-0,1 (0,94)	0,09 (1,32)	-0,08 (0,95)

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
Median	-0,3	-0,1	0,2	0,1
Q1: Q3	-0,9: 0,9	-0,9: 0,5	-1,1: 1,1	-0,8: 0,7
Min: Max	-2: 3	-2: 2	-2,2: 2,9	-2,1: 2,0
<u>BMI (kg/m²)</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	17,3 (2,88)	17,3 (2,89)	17,6 (3,28)	17,6 (3,24)
Median	16,3	16,4	16,3	16,4
Q1: Q3	15,0: 19,1	15,3: 18,1	14,9: 20,3	15,4: 18,3
Min: Max	14: 25	14: 26	14: 26	14: 28
<u>BMI Kategorie n (%)</u>				
Übergewicht	9 (26,5)	8 (21,6)	4 (22,2)	9 (24,3)
Kein Übergewicht	25 (73,5)	29 (78,4)	14 (77,8)	28 (75,7)
<u>BMI für Alters-Z-Score</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	0,2 (1,09)	0,2 (1,02)	0,2 (1,12)	0,4 (1,02)
Median	0,3	0,1	0,1	0,3
Q1: Q3	-0,5: 1,1	-0,4: 1,0	-0,4: 1,0	-0,4: 1,0
Min: Max	-2: 3	-2: 2	-2: 3	-1: 3
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; cm: Centimeter; kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung				

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation: Krankheitscharakteristika und Biomarker der EoE zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<u>Krankheitsdauer der EoE (Jahre)</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	4,4 (2,79)	3,8 (2,90)	4,3 (2,59)	3,8 (2,90)
Median	4,1	2,5	4,4	2,5
Q1: Q3	2,0: 6,1	1,2: 6,0	2,4: 5,5	1,2: 6,0
Min: Max	0,4: 10,6	0,4: 10,4	0,4: 10,0	0,4: 10,4
<u>Krankheitsdauer der EoE als Kategorie, n (%)</u>				
< 5 Jahre	21 (61,8)	25 (67,6)	11 (61,1)	25 (67,6)
≥ 5 Jahre	13 (38,2)	12 (32,4)	7 (38,9)	12 (32,4)
<u>Alter bei Beginn der EoE (Jahre)</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	3,6 (2,63)	3,7 (2,52)	3,5 (2,68)	3,7 (2,52)
Median	3,0	3,0	2,5	3,0
Q1: Q3	2,0: 6,0	2,0: 5,0	1,0: 6,0	2,0: 5,0
Min: Max	0: 10	1: 11	0: 10	1: 11
<u>Anteil an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen [PESQ-C]</u>				
n	34	36	18	36
MW (SD)	0,5 (0,36)	0,5 (0,38)	0,6 (0,37)	0,5 (0,38)
Median	0,5	0,4	0,8	0,4

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
Q1: Q3	0,2: 0,9	0,1: 0,9	0,3: 1,0	0,1: 0,9
Min: Max	0,0: 1,0	0,0: 1,0	0,0: 1,0	0,0: 1,0
<u>Anteil an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptomen [PESQ-P; Patienten von 8 bis < 12 Jahre]</u>				
n	17	16	9	16
MW (SD)	0,5 (0,34)	0,4 (0,43)	0,6 (0,33)	0,4 (0,43)
Median	0,4	0,2	0,6	0,2
Q1: Q3	0,3: 0,8	0,0: 1,0	0,4: 1,0	0,0: 1,0
Min: Max	0,0: 1,0	0,0: 1,0	0,2: 1,0	0,0: 1,0
<u>Anteil an Segmenten¹ mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen [PESQ-C]</u>				
n	34	36	18	36
MW (SD)	0,3 (0,26)	0,2 (0,27)	0,4 (0,28)	0,2 (0,27)
Median	0,2	0,2	0,3	0,2
Q1: Q3	0,1: 0,5	0,0: 0,4	0,1: 0,6	0,0: 0,4
Min: Max	0,0: 1,0	0,0: 1,0	0,0: 1,0	0,0: 1,0
<u>Anteil an Segmenten¹ mit 1 oder mehr EoE-Symptomen [PESQ-P; Patienten von 8 bis < 12 Jahre]</u>				
n	17	16	9	16
MW (SD)	0,3 (0,24)	0,2 (0,28)	0,4 (0,26)	0,2 (0,28)
Median	0,2	0,1	0,17	0,1
Q1: Q3	0,1: 0,5	0,0: 0,4	0,2: 0,5	0,0: 0,4
Min: Max	0,0: 0,8	0,0: 1,0	0,1: 0,8	0,0: 1,0

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<u>Tage ohne EoE-Anzeichen [PESQ-C]</u>				
n	34	36	18	36
MW (SD)	6,5 (5,06)	7,6 (5,30)	5,4 (5,11)	7,6 (5,30)
Median	7,6	7,8	3,5	7,8
Q1: Q3	1,2: 10,9	1,8: 12,2	0,0: 10,5	1,8: 12,2
Min: Max	0: 14	0: 14	0: 14	0: 14
<u>Symptomfreie Tage [PESQ-P; Patienten von 8 bis < 12 Jahre]</u>				
n	17	16	9	16
MW (SD)	6,7 (4,81)	8,2 (6,08)	5,3 (4,61)	8,2 (6,08)
Median	8,2	10,7	5,4	10,7
Q1: Q3	3,5: 10,0	0,6: 14,0	0,0: 8,9	0,6: 14,0
Min: Max	0: 14	0: 14	0: 12	0: 14
<u>PEESSv2.0</u>				
n	27	36	NA	NA
MW (SD)	38,3 (17,77)	38,0 (20,28)	NA	NA
Median	41,3	38,1	NA	NA
Q1: Q3	22,5: 52,5	24,4: 52,5	NA	NA
Min: Max	8: 70	0: 80	NA	NA
<u>Spitzenwert der Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)</u>				
n	34	37	18	37

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
MW (SD)	81,8 (36,14)	92,0 (48,04)	90,6 (38,76)	92,0 (48,04)
Median	79,5	84,0	90,0	84,0
Q1: Q3	56,0: 111,0	58,0: 132,0	62,0: 126,0	58,0: 132,0
Min: Max	19: 152	21: 209	19: 152	21: 209
<u>Durchschnittliche Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	57,4 (21,90)	69,3 (38,16)	61,4 (23,02)	69,3 (38,16)
Median	57,3	56,7	67,5	56,7
Q1: Q3	38,0: 77,0	42,7: 95,0	38,3: 80,7	42,7: 95,0
Min: Max	17: 93	16: 166	17: 93	16: 166
<u>Histological Grade Durchschnittswert</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	1,3 (0,36)	1,3 (0,41)	1,3 (0,37)	1,3 (0,41)
Median	1,2	1,3	1,3	1,3
Q1: Q3	1,0: 1,5	1,0: 1,6	1,2: 1,6	1,0: 1,6
Min: Max	1: 2	0: 2	1: 2	0: 2
<u>Histological Stage Durchschnittswert</u>				
n	34	37	18	37
MW (SD)	1,3 (0,36)	1,3 (0,32)	1,4 (0,36)	1,3 (0,32)
Median	1,3	1,3	1,3	1,3

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
Q1: Q3	1,1: 1,5	1,0: 1,6	1,1: 1,6	1,0: 1,5
Min: Max	1: 2	0: 2	1: 2	0: 2
<u>EoE-EREFS-Gesamtscore</u>				
n	29	34	15	34
MW (SD)	7,3 (2,51)	6,8 (2,66)	7,3 (2,94)	6,8 (2,66)
Median	8,0	7,0	8,0	7,0
Q1: Q3	6,0: 9,0	5,0: 8,0	5,0: 9,0	5,0: 8,0
Min: Max	2: 14	0: 11	2: 14	0: 11
<u>EoE-EREFS Inflammations-Subscore</u>				
n	29	34	k. A.	k. A.
MW (SD)	6,3 (1,75)	5,9 (2,16)	k. A.	k. A.
Median	7,0	6,0	k. A.	k. A.
Q1: Q3	5,0: 8,0	5,0: 8,0	k. A.	k. A.
Min: Max	2: 10	0: 9	k. A.	k. A.
<u>EoE-EREFS Remodelling-Subscore</u>				
n	29	34	k. A.	k. A.
MW (SD)	1,0 (1,07)	0,9 (1,18)	k. A.	k. A.
Median	1,0	0,0	k. A.	k. A.
Q1: Q3	0,0: 2,0	0,0: 2,0	k. A.	k. A.
Min: Max	0: 4	0: 4	k. A.	k. A.

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<u>Gesamt-IgE im Serum (IU/ml)</u>				
n	33	36	17	36
MW (SD)	501,6 (567,46)	1725,0 (3372,30)	569,3 (672,25)	1725,0 (3372,30)
Median	400,0	521,5	437,0	521,5
Q1: Q3	66,3: 642,0	164,5: 1535,5	191,0: 582,0	164,5: 1535,5
Min: Max	19: 2272	31: 15315	19: 2272	31: 15315
<u>Eosinophilenzahl im peripheren Blut (Giga/l)</u>				
n	33	37	18	37
MW (SD)	0,66 (0,407)	0,81 (0,604)	0,67 (0,292)	0,81 (0,604)
Median	0,62	0,65	0,71	0,65
Q1: Q3	0,41: 0,84	0,40: 1,08	0,47: 0,85	0,40: 1,08
Min: Max	0,1: 2,3	0,1: 2,7	0,1: 1,2	0,1: 2,7
<u>Eosinophilenzahl im peripheren Blut, n (%)</u>				
< 0,15 Giga/l	1 (2,9)	2 (5,4)	1 (5,6)	2 (5,4)
≥ 0,15– < 0,30 Giga/l	3 (8,8)	1 (2,7)	1 (5,6)	1 (2,7)
≥ 0,30– < 0,50 Giga/l	10 (29,4)	10 (27,0)	3 (16,7)	10 (27,0)
≥ 0,50 Giga/l	19 (55,9)	24 (64,9)	13 (72,2)	24 (64,9)
Fehlend	1 (2,9)	0	0	0
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EREFS: <i>Endoscopic Reference Score</i> ; IgE: Immunglobulin E; k. A.: Keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Nicht vorhanden; PEESSv2.0: <i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score</i> ; PESQ-C/-P: <i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver/-</i>				

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<i>Patient</i> ; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; SD: Standardabweichung; TCS: Topische Corticosteroide				
¹ : Die Segmente beziehen sich auf die Tageszeiten „morgens“, „mittags“, „abends“ und „nachts“. Ein Tag besteht demnach aus 4 Segmenten.				

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation: Vorherige und aktuelle Therapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<u>Vorherige Ösophagusdilatation, n (%)</u>				
Ja	0	0	0	0
Nein	34 (100)	37 (100)	18 (100)	37 (100)
<u>Vorherige TCS für EoE, n (%)</u>				
Ja	27 (79,4)	28 (75,7)	16 (88,9)	28 (75,7)
Nein	7 (20,6)	9 (24,3)	2 (11,1)	9 (24,3)
<u>Vorherige TCS für EoE wirksam, n (%)</u>				
Ja	14 (41,2)	9 (24,3)	8 (44,4)	9 (24,3)
Nein	13 (38,2)	19 (51,4)	8 (44,4)	19 (51,4)
<u>Inadäquates Ansprechen, Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber TCS, n (%)</u>				
Ja	15 (44,1)	23 (62,2)	10 (55,6)	23 (62,2)
Nein	19 (55,9)	14 (37,8)	8 (44,4)	14 (37,8)

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

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<u>Wiederauftreten der EoE-Symptome nach TCS-Behandlung, n (%)</u>				
0 bis < 3 Monate	19 (55,9)	23 (62,2)	14 (77,8)	23 (62,2)
3 bis < 6 Monate	6 (17,6)	3 (8,1)	1 (5,6)	3 (8,1)
9 bis < 12 Monate	0	0	0	0
> 12 Monate	2 (5,9)	2 (5,4)	1 (5,6)	2 (5,4)
<u>PPI-Therapie bei Randomisierung, n (%)</u>				
Ja	10 (29,4)	20 (54,1)	5 (27,8)	20 (54,1)
Nein	24 (70,6)	17 (45,9)	13 (72,2)	17 (45,9)
<u>Vorherige Ösophagusbiopsie mit ≥ 15 eos/hpf nach 8-wöchige PPI-Therapie, n (%)</u>				
Ja	26 (76,5)	27 (73,0)	14 (77,8)	27 (73,0)
Nein	8 (23,5)	10 (27,0)	4 (22,2)	10 (27,0)
<u>Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)</u>				
Ja	27 (79,4)	32 (86,5)	14 (77,8)	32 (86,5)
Nein	7 (20,6)	5 (13,5)	4 (22,2)	5 (13,5)
<u>Eliminationsdiät in der Vergangenheit, n (%)</u>				
Ja	30 (88,2)	33 (89,2)	16 (88,9)	33 (89,2)
Nein	4 (11,8)	4 (10,8)	2 (11,1)	4 (10,8)
EoE: Eosinophile Ösophagitis; MW: Mittelwert; N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; TCS: Topische Corticosteroide				

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Begleiterkrankungen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EE-1877 Teil A		EE-1877 Teil B	
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie
N	34	37	18	37
<u>Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte, n (%)</u>				
Ja	22 (64,7)	21 (56,8)	13 (72,2)	21 (56,8)
Nein	12 (35,3)	16 (43,2)	5 (27,8)	16 (43,2)
<u>Asthma bronchiale in der Vorgeschichte, n (%)</u>				
Ja	15 (44,1)	24 (64,9)	7 (38,9)	24 (64,9)
Nein	19 (55,9)	13 (35,1)	11 (61,1)	13 (35,1)
<u>Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte, n (%)</u>				
Ja	22 (64,7)	29 (78,4)	14 (77,8)	29 (78,4)
Nein	12 (35,3)	8 (21,6)	4 (22,2)	8 (21,6)
<u>Lebensmittelallergie in der Vorgeschichte, n (%)</u>				
Ja	28 (82,4)	31 (83,8)	14 (77,8)	31 (83,8)
Nein	6 (17,6)	6 (16,2)	4 (22,2)	6 (16,2)
N: Anzahl an Patienten; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis				

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 Studie

Bei der Studie EE-1877 handelt es sich um die zulassungsbegründende Phase-III-Studie für die Anwendung von Dupilumab zur Behandlung von EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Teil A der Studie mit einer Studiendauer von 16 Wochen zeigt einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE gegenüber der zVT. Gemäß den formalen Kriterien des G-BA ist die Studie aufgrund der 16-wöchigen Studiendauer nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet. In diesem Kontext ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Zulassungserweiterungen für Kinder, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, klinische Studien aus ethischen Gründen nur auf das Nötigste beschränkt werden sollen. Der PIP, welcher eine Studie mit 16-wöchiger placebokontrollierten Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B) und einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vorsieht, wurde durch den Pädiatrieausschuss der EMA (*Paediatric Committee*, PDCO) genehmigt. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass eine Studiendauer von 16 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE zu untersuchen. Daher wird in diesem Dossier, ungeachtet des formalen Ausschlusses, ein Zusatznutzen für diese besonders schutzbedürftige Patientenpopulation abgeleitet. Unterstützt werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 16 (Teil A) von einer anschließenden 36-wöchigen unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B), die eine langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bis zu 52 Wochen bestätigen. Die relevanten Teile A und B werden im Folgenden beschrieben.

Studienteil A

Studiendesign

Teil A der Studie EE-1877 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

In Teil A wurden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungsregimes, bezeichnet als *Higher Exposure* und *Lower Exposure*, verwendet.

Studiendauer

Nach der Screening-Phase von bis zu 12 Wochen folgte die 16-wöchige randomisierte placebo-kontrollierte Behandlungsphase mit einem von zwei Dupilumab Dosierungsregimes (hier dargestellt: *Higher Exposure* Dosierungsregime) oder einem entsprechenden Placebo. Anschließend erfolgte entweder der Einschluss der Patienten in Teil B (36 Wochen) oder eine 12-wöchige Follow-up-Phase.

Studienpopulation

Teil A umfasste Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von 5 bis < 60 kg und aktiver EoE, die nicht auf die Behandlung mit PPI angesprochen hat. Das Nichtansprechen auf PPI musste entweder durch eine Biopsie einer ösophagealen Region nach mindestens 8-wöchiger PPI-Behandlung, die eine ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl (EOS) von ≥ 15 eos/hpf aufwies, oder durch eine Biopsie aus mindestens 2 von 3 ösophagealen Regionen (proximal, lateral, distal) nach ungefähr 8-wöchiger PPI-Behandlung vor oder während der Screening-Periode, mit EOS von ≥ 15 eos/hpf, bestätigt werden.

Patienten, die 6 Wochen vor dem Screening bzw. 8 Wochen vor der Endoskopie zu Studienbeginn eine Eliminationsdiät begonnen oder verändert haben bzw. mit TCS behandelt wurden, wurden von der Studie ausgeschlossen.

In Teil A wurden insgesamt 102 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf den *Lower Exposure* Dupilumab-Arm (31 Patienten), den *Higher Exposure* Dupilumab-Arm (37 Patienten) und den Placebo-Arm (34 Patienten) randomisiert. Die Randomisierung wurde anhand des Körpergewichts zu Studienbeginn (≥ 5 kg bis < 15 kg, ≥ 15 kg bis < 30 kg, ≥ 30 kg bis < 60 kg) stratifiziert. Die demographischen Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen waren dementsprechend vergleichbar (siehe Tabelle 4-12). Da das *Higher Exposure* Dosierungsregime der zugelassenen Dosierung am nächsten kommt, wird nur dieses im Folgenden dargestellt und als Dupilumab-Arm bezeichnet.

Die Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen waren überwiegend vergleichbar. So lag das durchschnittliche Alter der Patienten im Placebo-Arm bei 7,2 Jahren und im Dupilumab-Arm bei 6,8 Jahren. Die Studienteilnehmer waren mit 73,5 % im Placebo-Arm und 75,7 % im Dupilumab-Arm mehrheitlich männlich und auch mehrheitlich weiß (88,2 % bzw. 89,2 %).

Auch die krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-13). So lag das durchschnittliche Alter bei EoE-Diagnose im Placebo-Arm bei 3,6 Jahren und im Dupilumab-Arm bei 3,7 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 4,4 Jahre im Placebo-Arm und 3,8 Jahre im Dupilumab-Arm. Darüber hinaus zeigten die Patienten vergleichbare endoskopische und histologische Befunde. So waren u. a. der EREFS-Gesamtscore und der durchschnittliche *Histological Grade* bzw. *Stage Score* vergleichbar.

Ein Großteil der Patienten sowohl im Placebo-Arm (79,4 %) als auch im Dupilumab-Arm (75,7 %) nahm in der Vergangenheit TCS zur Behandlung der EoE ein (siehe Tabelle 4-14). Bei 38,2 % im Placebo- bzw. 51,4 % im Dupilumab-Arm war der Einsatz von TCS jedoch nicht wirksam. Des Weiteren wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung 29,4 % der Patienten im Placebo-Arm und 54,1 % im Dupilumab-Arm mit PPI behandelt. Zudem war der Anteil an Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Eliminationsdiät durchführten, mit 79,4 % im Placebo-Arm, und 86,5 % im Dupilumab-Arm weitestgehend vergleichbar.

Die Mehrheit der Patienten wies Typ-2-Begleiterkrankungen auf (siehe Tabelle 4-15). So litten 64,7 % der Patienten im Placebo-Arm und 56,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm an atopischer Dermatitis (AD). Zudem traten Asthma bronchiale (44,1 % vs. 64,9 %) und allergische Rhinitis (64,7 % vs. 78,4 %) bei den Patienten in den Behandlungsarmen auf. Des Weiteren hatten über 80 % der Patienten in allen Behandlungsarmen eine Lebensmittelallergie.

Insgesamt umfasst die Studienpopulation Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE, die seit ca. 4 Jahren an der Erkrankung leiden und bereits mit PPI, TCS und Eliminationsdiäten vortherapiert wurden. Auch zum Zeitpunkt des Screenings und ebenfalls während des Studienverlaufs erhielt ein großer Teil der Kinder eine Behandlung mit PPI und/oder führte eine Eliminationsdiät durch. Trotz dieser Vorbehandlungen litten die Patienten weiterhin an histologischen Anzeichen sowie EoE-Symptomen, die die Lebensqualität der Patienten und den Personen in deren direkten Umfeld beeinflussen.

Hintergrund- und Notfalltherapie

Hintergrundtherapie

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten Patienten in der Vergangenheit oder während der Screening-Phase eine mindestens 8-wöchige PPI-Behandlung erhalten haben. Diese Patienten hatten die Wahl, die PPI-Behandlung während der gesamten Studiendauer weiterzuführen oder diese einzustellen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 6 Wochen eine Eliminationsdiät durchführten, mussten diese ohne Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum fortführen.

Notfalltherapie

Sofern medizinisch indiziert, z. B. aufgrund unerträglicher EoE-Symptome, konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer SCS, TCS oder eine Ösophagusdilatation erhalten. 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. Bei Patienten, die eine Notfalltherapie in Teil A erhalten haben, musste vor Einschluss in Teil B eine Endoskopie mit Biopsie durchgeführt werden.

Studienteil B

Studiendesign

Bei Teil B der Studie EE-1877 handelt es sich um eine 36-wöchige unkontrollierte Fortführung der aktiven Behandlungsphase von Teil A, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab langfristig zu untersuchen.

Studiendauer

Nach Teil A konnten die Studienteilnehmer an der 36-wöchigen, verlängerten Behandlungsphase teilnehmen. Die Studienteilnehmer, die in Teil A Dupilumab erhalten haben, blieben in ihrem Behandlungsarm. Die Teilnehmer aus dem Placebo-Arm wurden auf die beiden Dupilumab-Dosierungsarme (*Lower Exposure* oder *Higher Exposure*) randomisiert. Anschließend erfolgte entweder der Einschluss der Patienten in Teil C (offene, bis zu 108-wöchige Verlängerungsstudie) oder eine 12-wöchige Follow-up-Phase. Im Anschluss an Teil C erfolgte für alle Patienten eine 12-wöchige Follow-up-Phase.

Studienpopulation

Teil B umfasste Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von 5 bis < 60 kg bei Studieneinschluss in Teil A und aktiver EoE, die nicht auf die PPI-Therapie angesprochen hat. Patienten aus Teil A mussten die Bewertung zu Woche 16, inklusive Endoskopie mit Biopsie, abgeschlossen haben, um an Teil B teilzunehmen.

Patienten, bei denen während Teil A ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Zusammenhang mit der Studienintervention aufgetreten sind, die zum Studienabbruch geführt haben, waren von der Teilnahme an Teil B ausgeschlossen. Auch Patienten, die aufgrund eines Protokollverstoßes frühzeitig aus der Studie ausgestiegen sind, schlechte Compliance zeigten oder nicht fähig waren, alle notwendigen Bewertungen zu durchlaufen, durften nicht an Teil B teilnehmen. Dies galt auch für Patienten, bei denen zu Woche 16 oder vor Beginn einer Notfalltherapie keine Endoskopie mit Biopsie durchgeführt wurde, sowie menstruierende Patientinnen, die keine Verhütungsvorkehrungen treffen wollten.

Von den 102 für Teil A randomisierten Patienten nahmen 98 Patienten an Teil B teil. Davon erhielten 37 Patienten weiterhin das *Higher Exposure* Dupilumab-Dosierungsschema. Von den 32 Patienten, die in Teil A Placebo erhielten, wurden 18 in Teil B auf das *Higher Exposure* Dupilumab-Dosierungsschema randomisiert und dementsprechend behandelt.

Die Studienarme waren hinsichtlich ihrer demographischen Charakteristika (siehe Tabelle 4-12) sowie der krankheitsspezifischen Charakteristika und den vorherigen und aktuellen EoE-Therapien vergleichbar (siehe Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). Des Weiteren ist die Verteilung der Typ-2-Erkrankungen zwischen den Studienarmen mit denen aus Teil A vergleichbar (siehe Tabelle 4-15).

Hintergrund- und Notfalltherapie

Hintergrund- und Notfalltherapien stimmen mit Teil A überein.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Dupilumab wurde in den relevanten Studienarmen der Studie EE-1877 überwiegend entsprechend der deutschen Fachinformation verabreicht. Die im Dossier dargestellte Patientenpopulation der Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 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, entspricht ebenfalls dem Anwendungsgebiet von Dupilumab.

Die Verteilung der Geschlechter der Patienten in der Studie spiegeln die erwartete Verteilung in Deutschland wider. So ergab eine Auswertung des *European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry*, dass 61 % der Kinder, die in das Register aufgenommen wurden, männlich sind [34]. Der Anteil an männlichen Patienten lag in Teil A bei 73,5 % und in Teil B bei 75,7 %. Über 80 % der Patienten beider Studienteile war weißer Abstammung. Des Weiteren ist der Standard der Gesundheitsversorgung in den Ländern der an der Studie beteiligten Studienzentren (USA, Kanada) ähnlich zu dem Standard Deutschlands.

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 deutschen S2k-Leitlinie empfohlenen Behandlungsmaßnahmen wider [12]. 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-1877 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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EE-1877 Teil A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung der Behandlungsgruppen wurde über ein interaktives Sprachdialogsystem bzw. über ein webbasiertes System (*Interactive Voice Response System, IVRS* oder *Interactive Web Response System, IWRS*) realisiert. Patienten und die unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Patienten beteiligten Personen (*Caregiver*) sowie behandelnde Personen waren verblindet. Ebenso lag eine ergebnis-unabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der unterstützend dargestellte Teil B der Studie EE-1877 ist aufgrund seines unkontrollierten Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Da eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte laut Modulvorlage für nicht randomisierte Studien nicht durchgeführt werden soll, wird im Folgenden auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene verzichtet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktdimension	Bezeichnung des Endpunkts	EE-1877 Teil A	EE-1877 Teil B
Mortalität^a	UE mit Todesfolge	ja	ja
Morbidität	Reduktion der EOS	ja	ja
	EoE-HSS (<i>Histological Grade Score/Histological Stage Score</i>)	ja	ja
	EoE-EREFS	ja	ja
	PESQ-P/-C	ja	ja
	PEESSv2.0	ja	nein
	GIC-P/-C	ja	ja
	GIS-P/-C	ja	ja
	Körpergewicht	ja	ja
BMI	ja	ja	
Gesundheitsbezogene	PEIS-P/-C	ja	ja

Endpunktdimension	Bezeichnung des Endpunkts	EE-1877 Teil A	EE-1877 Teil B
Lebensqualität			
Unerwünschte Ereignisse	UE	ja	ja
	SUE	ja	ja
	Therapieabbrüche aufgrund UE	ja	ja
	UESI	ja	ja
	UE und SUE nach SOC und PT	ja	ja
<p>a: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; GIC-P/-C: <i>Global Impression of Change Patient/Caregiver</i>; GIS-P/-C: <i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver</i>; EoE-HSS: EoE-Histologisches Scoring-System; PEESV2.0: <i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version</i>; PEIS-P/-C: <i>Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver</i>; PESQ-P/-C: <i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient/Caregiver</i>; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>			

Alle Endpunkte aus Teil A der Studie EE-1877 werden im Folgenden dargestellt. Darüber hinaus werden jene Endpunkte aus Teil B der Studie dargestellt, welche schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt haben, um in diesen Fällen auch Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit darzustellen. Für die Darstellung der Langzeitsicherheit werden ebenfalls die Ergebnisse zur Mortalität und Sicherheit aus Teil B vorgelegt.

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
EE-1877 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-1877 Teil B	Siehe Teil A
SAF: <i>Safety Analysis Set</i>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

Das Verzerrungspotential des unterstützend dargestellten Teil B ist bereits auf Studienebene als hoch einzustufen, somit erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

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 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
EE-1877 Teil A					
16 Wochen	37	0 (0,0)	34	0 (0,0)	NB

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>					

Tabelle 4-21: Unterstützende Langzeitergebnisse für den Endpunkt Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)

Studie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
EE-1877 Teil B				
52 Wochen	37	0 (0,0)	18	0 (0,0)
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i>				

Während des gesamten Beobachtungszeitraums der Studie EE-1877 Teil A und B verstarb kein Patient (siehe Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21).

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B 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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Reduktion der EOS

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	Zur Beurteilung des Ausmaßes der Ösophaguserkrankung, die mit dem progredienten Verlauf der EoE zunimmt und unbehandelt mit der Zeit zu schwereren Symptomen führt, wird der Spitzenwert der EOS herangezogen. Mithilfe von jeweils 2 Biopsien aus je 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-1877 Teil B	Siehe Teil A Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.
EOS: Ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren Caregiver als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

Das Verzerrungspotential des unterstützend dargestellten Teil B ist bereits auf Studienebene als hoch einzustufen, somit erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

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 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^c [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
EE-1877 Teil A					
16 Wochen	37	25 (67,57) / 0 (0,0)	34	1 (2,94) / 0 (0,0)	53,82 [7,38; 392,83] < 0,0001 23,24 [3,25; 166,43] 0,0017 64,52 [48,19; 80,85] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie und fehlende Werte zu Woche 24 (Ausnahme: Fehlen aufgrund von COVID-19) wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte aufgrund von COVID-19 wurden imputiert.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: Das OR wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5 –< 15 kg, ≥ 15 –< 30 kg, ≥ 30 –< 60 kg) als Stratifizierungsfaktor berechnet.					
c: RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5 –< 15 kg, ≥ 15 –< 30 kg, ≥ 30 –< 60 kg) als Stratifizierungsfaktor berechnet.					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 16 erreichen im Teil A 67,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm einen Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf im Vergleich zu 2,9 % der Patienten im Placebo-Arm, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-24). Somit zeigt sich nach 16-wöchiger Behandlungszeit ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Tabelle 4-25: Unterstützende Langzeitergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil B)

Studie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n/N1 (%)	N	n/N1 (%)
EE-1877 Teil A + B				
16 Wochen	37	25/37 (67,6)	18	0/18 (0,0)
52 Wochen	37	22/35 (62,9)	18	9/17 (52,9)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N1: Anzahl an Patienten mit verfügbaren Daten				

Zudem zeigt sich in Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877, dass der Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf, die bereits in Teil A mit Dupilumab behandelt wurden, nach insgesamt 52-wöchiger Behandlung weiterhin bei über 60 % liegt. Zusätzlich ist ein Anstieg der Patienten mit einem Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf von 0 % auf 52,9 % bei den Patienten zu beobachten, denen in den ersten 16 Wochen der Studie (Teil A) Placebo verabreicht wurde und welche dann für die folgenden 36 Wochen mit Dupilumab behandelt wurden.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung der Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Der EoE-HSS wird für die detaillierte Evaluierung histologischer Veränderungen herangezogen. Der Schweregrad (<i>Grade Score</i>) und das Ausmaß (<i>Stage Score</i>) von histologischen Anomalien wurde durch einen verblindeten, zentralen Pathologen mittels einer 4-Punkte-Skala (0 = normal; 3 = maximale Veränderung) anhand folgender 8 Merkmale bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilendichte • Basalzonen-Hyperplasie • Eosinophilen-Abszesse • Eosinophilen-Oberflächenschichtung • Geweitete interzelluläre Räume • Veränderungen des Oberflächenepithels • Dyskeratotische Epithelzellen • Fibrose der Lamina Propria <p>Der Endpunkt wurde durch eine Endoskopie mit Biopsie zum Screening (Visite 2) und zu Woche 16 erhoben.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des <i>Histological Grade Scores</i> im Vergleich zum Ausgangswert • Veränderung des <i>Histological Stage Scores</i> im Vergleich zum Ausgangswert
EE-1877 Teil B	<p>Siehe Teil A</p> <p>Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.</p>
EoE-HSS: EoE-Histologisches Scoring-System	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

Das Verzerrungspotential des unterstützend dargestellten Teil B ist bereits auf Studienebene als hoch einzustufen, somit erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

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

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

4.3.1.3.1.3.1 Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des *Histological Grade Scores* im Vergleich zum Ausgangswert

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Histological Grade Score* (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Verändert MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	37/0	1,32 (0,41)	37/0	0,40 (0,11)	-0,88 (0,05)	34/0	1,26 (0,36)	31/3	1,29 (0,37)	0,02 (0,05)	-0,90 [-1,03; -0,77] < 0,0001	-3,07 [-3,52; -2,63]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> 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 Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des EoE-HSS *Histological Grade Scores* zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-28). 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.

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

Tabelle 4-29: Unterstützende Langzeitergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Histological Grade Score* (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil A+B)

Studie	Baseline		EOT Teil A (Woche 16)		EOT Teil B (Woche 52)		Veränderung Baseline zu Woche 16	Veränderung Baseline zu Woche 52
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SD) ^a	MW (SD) ^a
EE-1877 Teil A+B								
Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	37	1,32 (0,41)	37	0,40 (0,11)	35	0,38 (0,10)	-0,92 (0,41)	-0,97 (0,39)
Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	18	1,35 (0,37)	18	1,43 (0,27)	17	0,49 (0,18)	0,09 (0,32)	-0,89 (0,30)
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt. a: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> . EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung								

Zudem zeigt sich in Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877, dass der Schweregrad der histologischen Veränderungen, gemessen mittels *Histological Grade Score* des EoE-HSS, bei den Patienten, die schon in Teil A mit Dupilumab behandelt wurden, nach zusätzlichen weiteren 36 Wochen Behandlung numerisch weiter sinkt. Außerdem ist eine Verringerung des *Histological Grade Scores* bei den Patienten zu beobachten, denen in den ersten 16 Wochen der Studie (Teil A) Placebo verabreicht wurde und welche dann für die folgenden 36 Wochen mit Dupilumab behandelt wurden (Tabelle 4-29).

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.

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

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.2 Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des *Histological Stage Scores* im Vergleich zum Ausgangswert

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Histological Stage Score* (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	37/0	1,29 (0,32)	37/0	0,44 (0,15)	-0,84 (0,05)	34/0	1,30 (0,36)	31/3	1,32 (0,33)	0,05 (0,05)	-0,88 [-1,01; -0,76] < 0,0001	-3,10 [-3,55; -2,66]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–<15 kg, ≥ 15–<30 kg, ≥ 30–<60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des EoE-HSS *Histological Stage Scores* zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-30). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Betrachtung der

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

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.

Tabelle 4-31: Unterstützende Langzeitergebnisse für die Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Histological Stage Score* (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil A+B)

Studie	Baseline		EOT Teil A (Woche 16)		EOT Teil B (Woche 52)		Veränderung Baseline zu Woche 16	Veränderung Baseline zu Woche 52
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SD) ^a	MW (SD) ^a
EE-1877 Teil A+B								
Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	37	1,29 (0,32)	37	0,44 (0,15)	35	0,41 (0,09)	-0,85 (0,34)	-0,89 (0,32)
Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	18	1,38 (0,36)	18	1,43 (0,19)	17	0,55 (0,20)	0,05 (0,36)	-0,86 (0,35)
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt. a: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> . EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung								

Zudem zeigt sich in Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877, dass das Ausmaß der histologischen Veränderungen, gemessen mittels *Histological Stage Score* des EoE-HSS, bei den Patienten, die schon in Teil A mit Dupilumab behandelt wurden, nach zusätzlichen 36 Wochen Behandlung numerisch weiter sinkt. Außerdem ist eine Verringerung des *Histological Stage Scores* bei den Patienten zu beobachten, denen in den ersten 16 Wochen der Studie (Teil A) Placebo verabreicht wurde und welche dann für die folgenden 36 Wochen mit Dupilumab behandelt wurden (Tabelle 4-31).

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-

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

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Beurteilung endoskopischer Veränderungen anhand der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	Anhand des endoskopischen Bewertungssystems EoE-EREFS werden inflammatorische sowie fibrostenotische Merkmale wie Ödeme, Ringe, Exsudate, Furchen und Strikturen, bewertet. Dafür werden sowohl eine proximale als auch eine distale Region des Ösophagus betrachtet und jede Region mit einer Punktzahl von 0 bis 9 bewertet, was in einer Gesamtpunktzahl von 0 bis 18 resultiert. Eine höhere Punktzahl deutet auf verschlechterte inflammatorische und fibrostenotische Befunde hin. <u>Darstellung im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert
EE-1877 Teil B	Siehe Teil A Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.
EoE: Eosinophile Ösophagitis; EREFS: Exsudate, Ringe, Ödeme, Furchen, Strikturen	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscore 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren Caregiver als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

Das Verzerrungspotential des unterstützend dargestellten Teil B ist bereits auf Studienebene als hoch einzustufen, somit erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Beurteilung der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	37/0	6,79 [2,66]	32/2	3,32 (2,29)	-3,46 (0,42)	34/0	7,31 (2,51)	27/2	7,20 (2,35)	0,33 (0,45)	-3,79 [-4,94; -2,63] < 0,0001	-1,44 [-1,88; -1,00]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-30). 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.

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

Tabelle 4-35: Unterstützende Langzeitergebnisse für die Beurteilung endoskopischer Veränderungen anhand der Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16 und 52, EE-1877 Teil A+B)

Studie	Baseline		EOT Teil A (Woche 16)		EOT Teil B (Woche 52)		Veränderung Baseline zu Woche 16	Veränderung Baseline zu Woche 52
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MW (SD) ^a	MW (SD) ^a
EE-1877 Teil A+B								
Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	34	6,97 (2,66)	34	2,79 (1,39)	33	1,85 (1,79)	-3,78 (2,70)	-4,77 (3,08)
Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	15	7,27 (2,94)	18	8,06 (1,98)	17	3,88 (2,93)	0,93 (2,49)	-3,65 (3,34)
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt. a: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> . EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung								

Zudem zeigt sich im Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877, dass die Schwere der endoskopischen Veränderungen, gemessen mittels des EoE-EREFS Gesamtscores, bei den Patienten, die schon in Teil A mit Dupilumab behandelt wurden, nach zusätzlichen 36 Wochen Behandlung numerisch weiter sinkt. Außerdem ist eine Verringerung des EoE-EREFS Gesamtscores bei den Patienten zu beobachten, denen in den ersten 16 Wochen der Studie (Teil A) Placebo verabreicht wurde und welche dann für die folgenden 36 Wochen mit Dupilumab behandelt wurden (Tabelle 4-35).

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient (PESQ-P)

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des PESQ-P

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Der PESQ misst das Auftreten, die Dauer und die Schwere krankheitsspezifischer Symptome und Anzeichen und umfasst Fragen zu den folgenden 8 Symptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bauchschmerzen • Brennendes Gefühl in der Brust • Säure, die zurück in den Hals gelangt • Nahrung, die zurück in den Hals gelangt • Erbrechen • Nahrungsverweigerung • Schluckbeschwerden • Nahrung, die stecken bleibt <p>Die Patientenversion des Fragebogens (PESQ-P) wird von Kindern von 8 bis 11 Jahren ausgefüllt, da ein zuverlässiges Ausfüllen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird. Aus diesem Grund wird die Caregiverversion (PESQ-C) von den unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen aller teilnehmenden Kinder (1 bis 11 Jahre) ausgefüllt und als patientenrelevant erachtet. Die Fragen werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Wird eine Frage mit „Ja“ beantwortet, wird der Zeitpunkt (letzte Nacht, diesen Morgen, diesen Nachmittag, diesen Abend) des Auftretens des Symptoms festgehalten. Der PESQ-C enthält zusätzlich eine Frage zur Häufigkeit des Erbrechens beim Patienten. Der Fragebogen wird zur Bestimmung der symptomfreien Tage in einem Zeitraum von 14 Tagen verwendet. Das Ergebnis kann daher zwischen 0 und 14 liegen.</p> <p>Der Fragebogen wird täglich abends mithilfe eines elektronischen Tagebuchs (eDiary) beantwortet.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptomen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert • Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 • Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten¹ innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Symptomen im Vergleich zum Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil B	Siehe Teil A Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.
PESQ-P/-C: Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient/Caregiver ¹ : Segmente beziehen sich auf die Tageszeiten „morgens“, „mittags“, „abends“ und „nachts“. Ein Tag besteht demnach aus 4 Segmenten.	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PESQ-P 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

4.3.1.3.1.5.1 Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptomen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert (PESQ-P)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptomen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-P (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	17/0	0,42 (0,43)	13/3	0,29 (0,40)	-0,13 (0,08)	17/0	0,52 (0,34)	15/2	0,26 (0,40)	-0,26 (0,07)	0,13 [-0,07; 0,33] 0,2086	0,44 [-0,24; 1,12]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung der Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptomen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mittels PESQ-P bei Kindern von 8 bis 11 Jahren, zeigt eine numerische Verbesserung sowohl bei Gabe von Dupilumab als auch von Placebo. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-38). Es bestand eine ungleiche Verteilung an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptomen zwischen den Studienarmen zu Studienbeginn.

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.

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

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.2 Veränderung der Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 (PESQ-P)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Veränderung der Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-P (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	17/0	8,16 (6,08)	13/3	9,97 (5,64)	1,88 (1,08)	17/0	6,66 (4,81)	15/2	10,40 (5,64)	3,68 (0,95)	-1,80 [-4,62; 1,01] 0,2085	-0,44 [-1,12; 0,24]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline ($\geq 5 - < 15$ kg, $\geq 15 - < 30$ kg, $\geq 30 - < 60$ kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

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

Die Auswertung der Veränderung der Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Studienbeginn, gemessen mittels PESQ-P bei Kindern von 8 bis 11 Jahren, zeigt eine numerische Verbesserung sowohl bei Gabe von Dupilumab als auch von Placebo. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-39). Es bestand eine ungleiche Verteilung der Anzahl an symptomfreien Tagen zwischen den Studienarmen zu Studienbeginn.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.3 Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Symptomen im Vergleich zum Ausgangswert (PESQ-P)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Symptomen im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-P (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	17/0	0,22 (0,28)	13/3	0,15 (0,25)	-0,08 (0,05)	17/0	0,27 (0,24)	15/2	0,13 (0,23)	-0,15 (0,04)	0,07 [-0,05; 0,19] 0,2360	0,41 [-0,27; 1,09]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung der Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Symptomen im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mittels PESQ-P bei Kindern von 8 bis 11 Jahren, zeigt eine numerische Verbesserung sowohl bei Gabe von Dupilumab als auch von Placebo. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-40).

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver (PESQ-C)

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des PESQ-C

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Der PESQ misst das Auftreten, die Dauer und die Schwere krankheitsspezifischer Symptome und Anzeichen und umfasst Fragen zu den folgenden 8 Symptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bauchschmerzen • Brennendes Gefühl in der Brust • Säure, die zurück in den Hals gelangt • Nahrung, die zurück in den Hals gelangt • Erbrechen • Nahrungsverweigerung • Schluckbeschwerden • Nahrung, die stecken bleibt <p>Die Patientenversion des Fragebogens (PESQ-P) wird von Kindern von 8 bis 11 Jahren ausgefüllt, da ein zuverlässiges Ausfüllen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird. Aus diesem Grund wird die Caregiverversion (PESQ-C) von den unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen aller teilnehmenden Kinder (1 bis 11 Jahre) ausgefüllt und als patientenrelevant erachtet. Die Fragen werden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Wird eine Frage mit „Ja“ beantwortet, wird der Zeitpunkt (letzte Nacht, diesen Morgen, diesen Nachmittag, diesen Abend) des Auftretens des Symptoms festgehalten. Der PESQ-C enthält zusätzlich eine Frage zur Häufigkeit des Erbrechens beim Patienten. Der Fragebogen wird zur Bestimmung der symptomfreien Tage in einem Zeitraum von 14 Tagen verwendet. Das Ergebnis kann daher zwischen 0 und 14 liegen.</p> <p>Der Fragebogen wird täglich abends mithilfe eines elektronischen Tagebuchs (eDiary) beantwortet.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert • Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 • Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten¹ innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr

Studie	Operationalisierung
	EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert
EE-1877 Teil B	Siehe Teil A Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.
PESQ-P/-C <i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient/Caregiver</i> ¹ : Segmente beziehen sich auf die Tageszeiten „morgens“, „mittags“, „abends“ und „nachts“. Ein Tag besteht demnach aus 4 Segmenten.	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PESQ-C 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

4.3.1.3.1.6.1 Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert (PESQ-C)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-C (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	37/0	0,46 (0,38)	31/5	0,23 (0,33)	-0,28 (0,05)	34/0	0,53 (0,36)	30/4	0,38 (0,41)	-0,17 (0,05)	-0,10 [-0,24; 0,04] 0,1526	-0,32 [-0,76; 0,12]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung der Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen in den 14 Tagen vor Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mittels PESQ-C, zeigt einen Trend für Dupilumab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-43), trotz Ungleichgewicht des Anteils an EoE-Anzeichen zu Studienbeginn (Tabelle 4-13). Die Patienten im Dupilumab-Arm hatten einen geringeren Anteil an Tagen mit EoE-Anzeichen zu Studienbeginn und zeigten dennoch eine numerisch größere Verbesserung als die Patienten im Placebo-Arm.

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

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6.2 Veränderung der Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 (PESQ-C)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-C (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	37/0	7,61 (5,30)	31/5	10,87 (4,61)	3,87 (0,74)	34/0	6,54 (5,06)	30/4	8,75 (5,80)	2,42 (0,76)	1,45 [-0,53; 3,42] 0,1507	0,32 [-0,12; 0,76]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

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

Die Auswertung der Veränderung der Anzahl an symptomfreien/Anzeichen-freien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16, gemessen mittels PESQ-C, zeigt einen Trend für eine Verbesserung bei Gabe von Dupilumab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-44). Somit hatten die Patienten im Dupilumab-Arm 1,45 symptomfreie Tage mehr als diejenigen im Placebo-Arm.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6.3 Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert (PESQ-C)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PESQ-C (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	37/0	0,24 (0,27)	31/5	0,11 (0,20)	-0,16 (0,03)	34/0	0,29 (0,26)	30/4	0,20 (0,25)	-0,11 (0,03)	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,2064	-0,28 [-0,73; 0,16]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline ($\geq 5 - < 15$ kg, $\geq 15 - < 30$ kg, $\geq 30 - < 60$ kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung der Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen mittels PESQ-C, zeigt eine numerische Verbesserung bei 16-wöchiger Gabe von Dupilumab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-45).

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.

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

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version (PEESSv2.0)

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des PEESV2.0

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Der PEESV2.0 besteht aus 20 Fragen und fragt die Frequenz und Schwere der folgenden EoE-Symptome ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brustschmerzen • Brennendes Gefühl in der Brust • Bauchschmerzen • Schluckbeschwerden • Nahrung, die stecken bleibt • Trinken, um die Nahrung schlucken zu können • Erbrechen • Übelkeit • Nahrung, die zurück in den Hals gelangt • Verringerte Nahrungsaufnahme • Verlängerte Dauer des Essens <p>Die Fragen beziehen sich auf die Symptomatik innerhalb eines Zeitraums von einem Monat. Sowohl die Fragen zur Frequenz als auch die zur Symptomschwere werden auf einer Skala von 0 bis 4 beantwortet, wobei ein höherer Wert eine höhere Frequenz bzw. schwerere Symptome widerspiegelt. Der Gesamtscore des Fragebogens kann zwischen 0 und 100 Punkten liegen. Der PEESV2.0 wurde von den <i>Caregivern</i> aller Patienten zu Studienbeginn und zu Woche 16 beantwortet und wird als patientenrelevant erachtet, da ein zuverlässiges Ausfüllen der Fragebögen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscores zum Ausgangswert
EE-1877 Teil B	Nicht erhoben.
EoE: Eosinophile Ösophagitis; PEES: <i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score</i>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PEESv2.0 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

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

Tabelle 4-48: Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscores zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^b	MWD ^b [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)		N ^a	MW (SD)	N ^a	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
16 Wochen	37/0	37,99 (20,28)	34/2	19,49 (14,99)	-19,86 (2,58)	34/0	38,30 (17,78)	27/0	27,22 (16,24)	-11,83 (2,91)	-8,03 [-15,39; -0,67] 0,0328	-0,50 [-0,95; -0,04]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscores zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-48). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch mit ein, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Global Impression of Change Caregiver/Patient (GIC-P/-C)

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des GIC-P/-C

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Mittels GIC-P/-C beurteilen die Patienten (8 bis 11 Jahre) und die <i>Caregiver</i> aller Patienten (1 bis 11 Jahre) die Gesamteinschätzung der Veränderung der EoE-Symptomatik in den letzten 7 Tagen. Da ein zuverlässiges Ausfüllen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird, wird die Caregiverversion (GIC-C) als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Der Fragebogen wird in elektronischer Form zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 16 ausgefüllt. Dieser besteht aus einer Frage, die mit Hilfe von einer Skala von 1 bis 7 beantwortet wird.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des GIC-P lauten: 1 = „viel besser“; 2 = „etwas besser“; 3 = „ein wenig besser“; 4 = „keine Änderung“; 5 = „ein wenig schlimmer“; 6 = „etwas schlimmer“; 7 = „viel schlimmer“</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des GIC-C lauten: 1 = „sehr viel verbessert“; 2 = „etwas verbessert“; 3 = „ein wenig verbessert“; 4 = „keine Änderung“; 5 = „ein wenig schlimmer“; 6 = „viel schlimmer“; 7 = „sehr viel schlimmer“</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des GIC-P Gesamtscores zum Ausgangswert • Veränderung des GIC-C Gesamtscores zum Ausgangswert
EE-1877 Teil B	<p>Siehe Teil A</p> <p>Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.</p>
GIC-P/C: <i>Global Impression of Change Patient/Caregiver</i>	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GIC-P/-C 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

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

4.3.1.3.1.8.1 Veränderung des GIC-P Gesamtscores zum Ausgangswert

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des GIC-P Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	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												
16 Wochen	17	k. A.	16	1,75 (1,07)	k. A.	17	k. A.	16	2,69 (1,58)	k. A.	-0,38 [0,31; -1,07] 0,0605	-0,67 [-1,36; 0,03]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>k. A.: Es wurden keine Baselinedaten erhoben.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</i>; EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des GIC-P Gesamtscores zum Ausgangswert, gemessen bei Kindern von 8 bis 11 Jahren, zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-51).

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.

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

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8.2 Veränderung des GIC-C Gesamtscore zum Ausgangswert

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Veränderung des GIC-C Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + 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												
16 Wochen	37	k. A.	35	2,10 (1,23)	k. A.	34	k. A.	30	3,30 (1,42)	k. A.	-1,20 [-1,84, -0,57] 0,0003	-0,88 [-1,35; -0,42]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>k. A.: Es wurden keine Baselinedaten erhoben.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</i>; EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des GIC-C Gesamtscore zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-52). 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.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: Global Impression of Severity Caregiver/Patient (GIS-P/-C)

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 GIS-P/-C

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Mittels GIS-P/-C beurteilen die Patienten (8 bis 11 Jahre) und die unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Patienten (1 bis 11 Jahre) beteiligten Personen die Gesamteinschätzung der Veränderung der EoE-Symptomschwere in den letzten 7 Tagen. Da ein zuverlässiges Ausfüllen erst bei Kindern ab 8 Jahren angenommen wird, wird die Caregiverversion (GIS-C) als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Der Fragebogen wird in elektronischer Form zu Studienbeginn, Woche 12 und Woche 16 ausgefüllt. Die Schwere der EoE in den letzten 7 Tagen wird anhand von einer Frage erfasst, die mit einer Skala von 1 bis 4 ausgefüllt wird.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des GIS-P lauten: 1 = „nicht schlimm“; 2 = „etwas schlimm“; 3 = „schlimm“; 4 = „sehr schlimm“</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten des GIS-C lauten: 1 = „mild“; 2 = „moderat“; 3 = „schwer“; 4 = „sehr schwer“</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des GIS-P Gesamtscores zum Ausgangswert • Veränderung des GIS-C Gesamtscores zum Ausgangswert
EE-1877 Teil B	<p>Siehe Teil A</p> <p>Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.</p>
GIS-P/-C: <i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver</i>	

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GIS-P/-C 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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 zusammenfassen

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

4.3.1.3.1.9.1 Veränderung des GIS-P Gesamtscores zum Ausgangswert

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des GIS-P Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + 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												
16 Wochen	17	1,82 (0,73)	16	1,44 (0,51)	-0,28 (0,14)	16	1,63 (0,62)	16	1,69 (0,79)	0,04 (0,14)	-0,32 [-0,72; 0,08] 0,1134	-0,55 [-1,25; 0,14]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variablen, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des GIS-P Gesamtscore zum Ausgangswert, gemessen bei Kindern von 8 bis 11 Jahren, zeigt nach 16-wöchiger Behandlung eine numerische Verbesserung bei Gabe von Dupilumab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-55).

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.

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

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.2 Veränderung des GIS-C Gesamtscores zum Ausgangswert

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung des GIS-C Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + 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												
16 Wochen	37	1,86 (0,75)	35	1,26 (0,56)	-0,63 (0,10)	34	1,84 (0,92)	29	1,30 (0,54)	-0,57 (0,11)	-0,06 [-0,34; 0,22] 0,6748	-0,10 [-0,56; 0,36]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des GIS-C Gesamtscore zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung eine numerische Verbesserung in beiden Behandlungsarmen mit einem numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber von Placebo (Tabelle 4-56).

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.10 Morbidität: Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil zum Ausgangswert

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 Körpergewichts nach Altersperzentil zum Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	Das Körpergewicht und das Alter (in Monaten) der Patienten wird zu jeder Visite ermittelt und festgehalten. Das Körpergewicht nach Altersperzentil wird basierend auf den Wachstumstabellen des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) von 0 bis 20 Jahren (für Patienten von 2 bis unter 12 Jahren) und der <i>World Health Organization</i> (WHO) von 0 bis unter 2 Jahren (für Patienten von 1 bis unter 2 Jahren) berechnet. Diese Tabellen enthalten ein Set geglätteter Perzentile sowie CDC Lambda-Mu-Sigma (LMS) Parameter für die Berechnung von weiteren Perzentilen. Da die Veränderung des Körpergewichts aus der EoE-bedingten Nahrungsverweigerung resultieren kann, wird diese als krankheitsspezifisches und patientenrelevantes Messinstrument erachtet.
EE-1877 Teil B	Siehe Teil A Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.
CDC: <i>Center for Disease Control and Prevention</i> ; LMS: Lambda-Mu-Sigma; WHO: <i>World Health Organization</i>	

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Körpergewicht 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + 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												
16 Wochen	37	47,21 (28,66)	37	50,29 (28,77)	3,55 (1,48)	34	47,68 (32,84)	32	49,82 (32,37)	0,76 (1,52)	2,79 [-1,10; 6,67] 0,1582	0,32 [-0,13;0,77]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil im Vergleich zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen Trend für eine Verbesserung des Körpergewichts für Dupilumab von 3,55 gegenüber Placebo mit 0,76, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-59). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.11 Morbidität: Veränderung des Körpergewichts für den Alters z-Score zum Ausgangswert

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 Körpergewichts für den Alters z-Score zum Ausgangswert

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Das Körpergewicht und das Alter (in Monaten) der Patienten wird zu jeder Visite ermittelt und festgehalten. Das Körpergewicht nach Alters z-Score wird basierend auf den Wachstumstabellen des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) von 0 bis 20 Jahren (für Patienten von 2 bis unter 12 Jahren) und der <i>World Health Organization</i> (WHO) von 0 bis unter 2 Jahren (für Patienten von 1 bis unter 2 Jahren) berechnet. Diese Tabellen enthalten ein Set geglätteter Perzentile sowie CDC Lambda-Mu-Sigma (LMS) Parameter für die Berechnung von z-Scores. Für die Berechnung des z-Scores wurde die folgende Gleichung verwendet:</p> $Z = [(X/M)^L - 1]/(L \times S); \text{ für } L \neq 0; Z = \ln(X/M)/S \text{ für } L = 0$ <p>X entspricht dem gemessenen Körpergewicht und L, M- und S-Werte werden der CDC-Tabelle entnommen.</p> <p>Da die Veränderung des Körpergewichts aus der EoE-bedingten Nahrungsverweigerung resultieren kann, wird diese als krankheitsspezifisches und patientenrelevantes Messinstrument erachtet.</p>
EE-1877 Teil B	<p>Siehe Teil A</p> <p>Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.</p>
<p>CDC: <i>Center for Disease Control and Prevention</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; LMS: Lambda-Mu-Sigma; WHO: <i>World Health Organization</i></p>	

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 das Körpergewicht 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + 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												
16 Wochen	37	-0,08 (0,94)	37	0,04 (0,97)	0,13 (0,05)	34	0 (1,27)	32	0,05 (1,23)	0,01 (0,05)	0,13 [0,00; 0,25] 0,0492	0,45 [0,00; 0,90]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung eine signifikante Verbesserung des Körpergewichts für Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-62). 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.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.12 Morbidität: BMI nach Alters z-Score

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des BMI

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Das Körpergewicht und das Alter (in Monaten) der Patienten wird zu jeder Visite ermittelt und festgehalten. Der BMI nach Altersperzentil wird basierend auf den Wachstumstabellen des <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) von 0 bis 20 Jahren (für Patienten von 2 bis unter 12 Jahren) und der <i>World Health Organization</i> (WHO) von 0 bis unter 2 Jahren (für Patienten von 1 bis unter 2 Jahren) berechnet. Diese Tabellen enthalten ein Set geglätteter Perzentile sowie CDC-Lambda-Mu-Sigma (LMS) Parameter für die Berechnung von z-Scores. Für die Berechnung des z-Scores wurde die folgende Gleichung verwendet:</p> $Z = [(X/M)^L - 1] / (L \times S); \text{ für } L \neq 0; Z = \ln(X/M) / S \text{ für } L = 0$ <ul style="list-style-type: none"> X entspricht dem gemessenen Körpergewicht und L, M- und S-Werte werden der CDC-Tabelle entnommen. <p>Da die Veränderung des BMI aus der EoE-bedingten Nahrungsverweigerung resultiert, wird diese als krankheitsspezifisches und patientenrelevantes Messinstrument erachtet.</p>
EE-1877 Teil B	<p>Siehe Teil A</p> <p>Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.</p>
<p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; CDC: <i>Center for Disease Control and Prevention</i>; EoE: <i>Eosinophile Ösophagitis</i>; LMS: <i>Lambda-Mu-Sigma</i>; WHO: <i>World Health Organization</i></p>	

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den BMI 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Veränderung des BMI nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + 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												
16 Wochen	36	0,25 (1,04)	32	0,37 (1,08)	0,18 (0,09)	32	0,17 (1,09)	31	0,05 (1,02)	-0,08 (0,09)	0,25 [0,03; 0,48] 0,0301	0,51 [0,05; 0,97]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des BMI nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen signifikanten Vorteil bei der Veränderung des BMI nach Alters z-Score für Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-65). 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.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Pediatric EoE Impact Scale Caregiver/Patient (PEIS-P/-C)

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des PEIS-P/-C

Studie	Operationalisierung
EE-1877 Teil A	<p>Der PEIS ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der patientenberichteten Lebensqualität. Der PEIS-P ist ein patientenberichteter Fragebogen, der von Kindern im Alter von 8 bis 11 Jahren in elektronischer Form ausgefüllt wird. Zusätzlich liegt der PEIS in einer Variante für die <i>Caregiver</i> aller Kinder vor (PEIS-C). Der Fragebogen erfasst soziale und emotionale Auswirkungen der EoE auf die Kinder (PEIS-P) sowie deren <i>Caregiver</i> (PEIS-C).</p> <p>Der PEIS-P umfasst folgende Fragen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie oft warst du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage besorgt? 2. Wie oft warst du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage traurig? 3. Wie oft warst du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage vor anderen Menschen beschämt? 4. Wie oft hattest du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage Schlafprobleme? 5. Wie oft hattest du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage Konzentrationsprobleme in der Schule? 6. Wie oft hattest du aufgrund deiner EoE während der letzten 7 Tage Probleme mit deinen Freunden zu spielen? <p>Alle Fragen (mit Ausnahme von Frage 5) werden anhand einer Skala von 0 bis 4 (0 = „nie“; 1 = „fast nie“; 2 = „manchmal“; 3 = „fast immer“; 4 = „immer“) beantwortet. Die Skala für Frage 5 umfasst 6 Antwortmöglichkeiten (0 = „nie“; 1 = „fast nie“; 2 = „manchmal“; 3 = „fast immer“; 4 = „immer“; 5 = „nicht zutreffend – ich war die letzten 7 Tage nicht in der Schule“). Die durchschnittliche Punktzahl wird berechnet, in dem die Summe der beantworteten Fragen durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt wird und kann von 0 bis 4 reichen. Eine größere Punktzahl deutet auf einen größeren negativen Einfluss der EoE auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes oder des <i>Caregivers</i> hin. Der PEIS wird zu Studienbeginn und zu Woche 16 beantwortet.</p> <p>Der PEIS-C umfasst folgende Fragen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie oft waren Sie aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage besorgt? 2. Wie oft waren Sie aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage traurig?

Studie	Operationalisierung
	<p>3. Wie stark waren Ihre sozialen Aktivitäten aufgrund der EoE Ihres Kindes in den letzten 7 Tagen eingeschränkt?</p> <p>4. Sind Sie derzeit erwerbstätig? (Wenn „Ja“, machen Sie weiter mit Fragen 4a und 4b, wenn „Nein“, machen Sie weiter mit Frage 5)</p> <p>a. An wie vielen Tagen während der letzten 7 Tage konnten Sie ihrer Arbeit aufgrund der EoE Ihres Kindes nicht nachgehen?</p> <p>b. Wie stark war Ihre Produktivität bei der Arbeit aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage eingeschränkt?</p> <p>5. Wie stark waren Ihre täglichen Aktivitäten (z. B. Hausarbeit, Einkaufen gehen) aufgrund der EoE Ihres Kindes während der letzten 7 Tage eingeschränkt?</p> <p>6. Wie stark hatten Sie während der letzten 7 Tage Probleme in Ihren Beziehungen aufgrund der EoE Ihres Kindes?</p> <p>Alle Fragen (mit Ausnahme von Fragen 4a und 4b) werden anhand einer Skala von 0 bis 4 (0 = „gar nicht“; 1 = „sehr wenig“; 2 = „ein wenig“; 3 = „sehr stark“; 4 = „außerordentlich stark“) beantwortet. Die durchschnittliche Punktzahl wird berechnet, in dem die Summe der beantworteten Fragen durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt wird und kann von 0 bis 4 reichen. Wird Frage 4 mit „Nein“ beantwortet, werden Fragen 4a und 4b als fehlende Antwort gewertet. Die Antwort auf Frage 4a wird nicht in die Berechnung des Gesamtscores einbezogen. Eine größere Punktzahl deutet auf einen größeren negativen Einfluss der EoE auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen des betroffenen Kindes hin.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PEIS-P Gesamtscores zum Studienbeginn • Veränderung des PEIS-C Gesamtscores zum Studienbeginn
EE-1877 Teil B	<p>Siehe Teil A</p> <p>Langzeitergebnisse aus Teil B werden nur dargestellt, wenn schon in Teil A statistisch signifikante Ergebnisse gezeigt werden konnten.</p>
PEIS-C/P: <i>Pediatric EoE Impact Scale Caregiver/Patient</i>	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PEIS-P/-C 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

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

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

4.3.1.3.1.13.1 Prozentuale Veränderung des PEIS-P Gesamtscores zum Ausgangswert

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die prozentuale Veränderung des PEIS-P Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Prozentuale Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Prozentuale Veränderung MW (SD)	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												
16 Wochen	17	0,93 (0,71)	16	0,51 (0,67)	-47,76 (16,56)	17	0,54 (0,66)	16	0,43 (0,63)	-21,79 (16,10)	-25,98 [-72,59; 20,64] 0,2666	-0,38 [-1,07; 0,31]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des PEIS-P Gesamtscores zum Ausgangswert, gemessen bei Kindern von 8 bis 11 Jahren, zeigt nach 16-wöchiger Behandlung eine numerisch stärkere Verbesserung bei Gabe von Dupilumab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-68).

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.

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

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.13.2 Prozentuale Veränderung des PEIS-C Gesamtscores zum Ausgangswert

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Prozentuale Veränderung des PEIS-C Gesamtscores im Vergleich zum Ausgangswert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Prozentuale Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Prozentuale Veränderung MW (SE)	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												
16 Wochen	37	1,55 (0,80)	35	0,70 (0,67)	-54,40 (11,60)	34	1,34 (0,87)	29	0,97 (0,77)	-13,11 (12,82)	-41,29 [-73,64; -8,94] 0,0130	-0,59 [-1,05; -0,13]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden mittels WOCF-Methode ergänzt. Fehlende Werte zu Woche 16 wurden mittels WOCF-Methode ergänzt, wenn diese nicht aufgrund von COVID-19 fehlten. Bei Fehlen aufgrund von COVID-19 wurden diese mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: Angegeben ist der <i>Least Square (LS) Mean Change</i> bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung der <i>LS Mean Difference</i> beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierenden Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo) und der Gewichtsklasse zu Baseline (≥ 5–< 15 kg, ≥ 15–< 30 kg, ≥ 30–< 60 kg) als fixe Effekte.</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of covariance</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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WOCF: <i>Worst observation carried forward</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des PEIS-C Gesamtscore zum Ausgangswert zeigt nach 16-wöchiger Behandlung einen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie (Tabelle 4-69). 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.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
EE-1877 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-1877 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 16. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis.</p> <p>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 Hypersensitivitätsreaktion • Helminthische Infektion • Klinische symptomatische Eosinophilie (oder Eosinophilie assoziiert mit klinischen Symptomen) • Jegliche schweren Formen der Konjunktivitis oder Blepharitis • Keratitis • Schwere Reaktion an der Injektionsstelle

<ul style="list-style-type: none"> • Herpes simplex Infektion • Arthralgie <p>Zur Klassifikation von UE wurde das <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) in der Version 25.1 herangezogen.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <p><u>Hauptanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) <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 ○ 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-1877 Teil B Siehe Teil A
MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System-Organ-Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

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

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

Tabelle 4-71: 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-1877 Teil A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Teil A der Studie EE-1877 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sowohl die Patienten und deren *Caregiver* als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip war adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen können, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential ist daher als niedrig zu bewerten.

Das Verzerrungspotential des unterstützend dargestellten Teil B ist bereits auf Studienebene als hoch einzustufen, somit erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

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

4.3.1.3.1.14.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nichtschwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, milde UE, moderate UE; schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
16 Wochen	37	27 (73,0)	34	31 (91,2)	0,26 [0,06; 1,07] 0,0613 0,80 [0,64; 1,00] 0,0523 -18,20 [-35,61; -0,79] 0,0406
Gesamtrate milde UE					
16 Wochen	37	26 (70,3)	34	29 (85,3)	0,41 [0,12; 1,35] 0,1399 0,82 [0,64; 1,06] 0,1347 -15,02 [-34,20; 4,15] 0,1232
Gesamtrate moderate UE					
16 Wochen	37	4 (10,8)	34	13 (38,2)	0,20 [0,06; 0,69] 0,0119 0,28 [0,10; 0,79] 0,0170 -27,42 [-46,82; -8,03] 0,0061
Gesamtrate schwere UE					
16 Wochen	37	3 (8,1)	34	2 (5,9)	1,41 [0,22; 9,22] 0,7161 1,38 [0,24; 7,93] 0,7166 2,23 [-9,75; 14,20] 0,7131

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt ^a OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtrate SUE					
16 Wochen	34	2 (5,4)	37	0 (0,0)	7,01 [0,43; 114,55] 0,1721 4,61 [0,23; 92,63] 0,3186 NE
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
16 Wochen	37	0 (0,0)	34	2 (5,9)	0,12 [0,01; 1,97] 0,1373 0,18 [0,01; 3,71] 0,2693 NE
Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels SAS GLIMMIX Prozedur berechnet. b: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten, wurde anstelle des OR das 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;					

Die Raten für die UE, milden UE, moderaten UE, schweren UE, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen in der Studie EE-1877 Teil A in beiden Studienarmen in numerisch vergleichbaren Größenordnungen (Tabelle 4-72).

Tabelle 4-73: Unterstützende Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, milde UE, moderate UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)

Studie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Gesamtrate UE				
52 Wochen	37	34 (91,9)	18	15 (83,3)
Gesamtrate milde UE				
52 Wochen	37	19 (51,4)	18	6 (33,3)
Gesamtrate moderate UE				
52 Wochen	37	13 (35,1)	18	9 (50,0)
Gesamtrate schwere UE				
52 Wochen	37	2 (5,4)	18	0 (0,0)

Studie	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Gesamtrate SUE				
52 Wochen	37	2 (5,4)	18	0 (0,0)
Therapieabbrüche aufgrund von UE				
52 Wochen	37	1 (2,7)	18	0 (0,0)
Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population. N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Auch Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877 zeigt ähnliche Größenordnungen für die UE, milde UE, moderate UE, schweren UE, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE zwischen den Studienarmen. Etwaige Unterschiede können durch den Unterschied in den Gruppengrößen bedingt sein (Tabelle 4-73).

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund

Tabelle 4-74: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N = 37	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N = 34
Psychische Erkrankungen		
n (%)	0	2 (5,9)
Angststörung		
n (%)	0	1 (2,9)
Spritzenangst		
n (%)	0	1 (2,9)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System-Organ-Class</i>		

Insgesamt brachen 2 Patienten im Placebo- und kein Patient im Dupilumab-Arm die Therapie aufgrund von UE ab. Die UE, die zum Abbruch führten, sind in Tabelle 4-74 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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.14.2 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.

Tabelle 4-75: 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 (Woche 16, EE-1877 Teil A)

SOC PT	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt ^a OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
16 Wochen	37	5 (13,5)	34	11 (32,4)	0,33 [0,10; 1,08] 0,0673 0,42 [0,16; 1,09] 0,0745 -18,84 [-38,28; 0,60] 0,0574
Erbrechen					
16 Wochen	37	3 (8,1)	34	6 (17,6)	0,41 [0,09; 1,83] 0,2407 0,46 [0,12; 1,72] 0,2458 -9,54 [-25,28; 6,20] 0,2319
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
16 Wochen	37	13 (35,1)	34	14 (41,2)	0,77 [0,29; 2,05] 0,6019 0,85 [0,47; 1,56] 0,6019 -6,04 [-28,91; 16,83] 0,6013
COVID-19					
16 Wochen	37	5 (13,5)	34	0 (0,0)	7,65 [1,26; 46,63] 0,0273 10,13 [0,58; 176,63] 0,1123 NE
Virale Gastroenteritis					
16 Wochen	37	4 (10,8)	34	1 (2,9)	4,00 [0,41; 38,79] 0,2288 3,68 [0,42; 32,13] 0,2363 7,87 [-3,78; 19,52] 0,1831

SOC PT	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
16 Wochen	37	12 (32,4)	34	12 (35,3)	0,88 [0,32; 2,38] 0,7996 0,92 [0,48; 1,78] 0,7995 -2,86 [-25,17; 19,45] 0,7996
Erythem an der Injektionsstelle					
16 Wochen	37	4 (10,8)	34	1 (2,9)	4,00 [0,41; 38,79] 0,2288 3,68 [0,42; 32,13] 0,2363 7,87 [-3,78; 19,52] 0,1831
Reaktion an der Injektionsstelle					
16 Wochen	37	4 (10,8)	34	7 (20,6)	0,47 [0,12; 1,80] 0,2651 0,53 [0,17; 1,66] 0,2695 -9,78 [-26,87; 7,31] 0,2589
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
16 Wochen	37	7 (18,9)	34	5 (14,7)	1,35 [0,38; 4,83] 0,6379 1,29 [0,44; 3,72] 0,6389 4,21 [-13,35; 21,78] 0,6352
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
16 Wochen	37	6 (16,2)	34	8 (23,5)	0,63 [0,19; 2,08] 0,4431 0,69 [0,26; 1,80] 0,4446 -7,31 [-26,10; 11,48] 0,4417
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
16 Wochen	37	3 (8,1)	34	7 (20,6)	0,34 [0,08; 1,47] 0,1466 0,39 [0,11; 1,42] 0,1535 -12,48 [-28,87; 3,91] 0,1340
Psychiatrische Erkrankungen					
16 Wochen	37	1 (2,7)	34	4 (11,8)	0,21 [0,02; 2,02] 0,1738 0,23 [0,03; 2,01] 0,1813 -9,06 [-21,24; 3,11] 0,1429
Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels SAS GLIMMIX Prozedur berechnet. b: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten, wurde anstelle des OR das 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> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: <i>System-Organ-Class</i>					

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil beim Peto Odds Ratio des PT *COVID-19* zugunsten von Dupilumab. Für die restlichen in der Tabelle 4-75 dargestellten UE nach SOC und PT zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Dupilumab.

Tabelle 4-76: Unterstützende Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)

SOC PT	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
52 Wochen	37	12 (32,4)	18	8 (44,4)
Erbrechen				
52 Wochen	37	5 (13,5)	18	2 (11,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
52 Wochen	37	26 (70,3)	18	11 (61,1)
COVID-19				
52 Wochen	37	11 (29,7)	18	5 (27,8)
Rhinitis				
52 Wochen	37	0 (0,0)	18	2 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
52 Wochen	37	18 (48,6)	18	9 (50,0)
Reaktion an der Injektionsstelle				
52 Wochen	37	5 (13,5)	18	5 (27,8)
Fieber				
52 Wochen	37	6 (16,2)	18	2 (11,1)
Ermüdung				
52 Wochen	37	0 (0,0)	18	3 (16,7)

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

SOC PT	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Erythem an der Injektionsstelle				
52 Wochen	37	0 (0,0)	18	2 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
52 Wochen	37	10 (27,0)	18	7 (38,9)
Ausschlag				
52 Wochen	37	4 (10,8%)	18	2 (11,1)
Ekzem				
52 Wochen	37	0 (0,0)	18	2 (11,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
52 Wochen	37	12 (32,4)	18	6 (33,3)
Husten				
52 Wochen	37	3 (8,1)	18	4 (22,2)
Asthma				
52 Wochen	37	4 (10,8)	18	0 (0,0)
Schmerzen im Oropharynx				
52 Wochen	37	2 (5,4)	18	2 (11,1)
Rhinorrhoe				
52 Wochen	37	1 (2,7)	18	2 (11,1)
Erkrankungen des Immunsystems				
52 Wochen	37	3 (8,1)	18	4 (22,2)

SOC PT	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Nahrungsmittelallergie				
52 Wochen	37	1 (2,7)	18	2 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				
EE-1877 Teil B				
52 Wochen	37	4 (10,8)	18	3 (16,7)
Schmerz in einer Extremität				
52 Wochen	37	2 (5,4)	18	2 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems				
52 Wochen	37	3 (8,1)	18	4 (22,2)
Kopfschmerzen				
52 Wochen	37	3 (8,1)	18	4 (22,2)
Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population. N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: <i>System-Organ-Class</i>				

Auch Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877 zeigt ähnliche Größenordnungen für die UE nach SOC und PT zwischen den Studienarmen. Etwaige Unterschiede können durch den Unterschied in den Gruppengrößen bedingt sein (Tabelle 4-76).

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.14.3 Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

SOC PT	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankung					
Woche 16	37	0 (0,0)	34	2 (5,9)	0,12 [0,01; 1,97] 0,1373 0,18 [0,01; 3,71] 0,2693 NE
Spritzenangst					
Woche 16	37	0 (0,0)	34	2 (5,9)	0,12 [0,01; 1,97] 0,1373 0,18 [0,01; 3,71] 0,2693 NE
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population.					
a: a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels SAS GLIMMIX Prozedur berechnet.					
b: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten, wurde anstelle des OR das 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> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System-Organ-Class</i>					

Für schwere UE nach SOC und PT zeigen sich weder Vor- noch Nachteile von Dupilumab in Teil A (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-78: Unterstützende Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)

SOC PT	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
52 Wochen	37	2 (5,4)	18	0 (0,0)
Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population. N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System-Organ-Class</i>				

Auch Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877 zeigt ähnliche Größenordnungen für schwere UE nach SOC und PT zwischen den Studienarmen. Etwaige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen können durch den Unterschied zwischen in den Gruppengrößen bedingt sein (Tabelle 4-78).

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.14.4 Schwerwiegende UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

In Teil A traten keine schwerwiegenden UE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auf.

Tabelle 4-79: Unterstützende Ergebnisse für schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)

SOC PT	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Woche 52	37	2 (5,4)	18	0 (0,0)

Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population.
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System-Organ-Class*

In Teil B der Studie traten nur wenige schwerwiegende UE in der Kategorie *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* auf. Diese standen nicht im Zusammenhang mit der verabreichten Studienintervention.

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.14.5 UE von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 16, EE-1877 Teil A)

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate jegliche UESI					
16 Wochen	37	2 (5,4)	34	1 (2,9)	1,89 [0,16; 22,47] 0,6126 1,84 [0,17; 19,94] 0,6136 2,46 [-6,89; 11,82] 0,6023
Gesamtrate milde UESI					
16 Wochen	37	0 (0,0)	34	1 (2,9)	0,12 [0,00; 6,27] 0,2969 0,31 [0,01; 7,29] 0,4650 NE
Gesamtrate moderate UESI					
16 Wochen	37	1 (2,9)	34	0 (0,0)	6,81 [0,13; 344,59] 0,3378 2,76 [0,12; 65,62] 0,5294 NE
Gesamtrate schwere UESI					
16 Wochen	37	1 (2,7)	34	0 (0,0)	6,81 [0,13; 344,59] 0,3378 2,76 [0,12; 65,62] 0,5294 NE
Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population.					
a: a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels SAS GLIMMIX Prozedur berechnet.					
b: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten, wurde anstelle des OR das 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; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

In Teil A der Studie EE-1877 traten in beiden Studienarmen nur wenige UESI auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-81: Unterstützende Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher UESI mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52, EE-1877 Teil B)

SOC PT	Dupilumab / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo / Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	
	N	n (%)	N	n (%)
Gesamtrate jegliche UESI				
Woche 52	37	4 (10,8)	18	1 (5,6)

Die Auswertungen beruhen auf der SAF-Population.
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: *Preferred Term*; SOC: *System-Organ-Class*

Auch Teil B (erweiterte Behandlungsphase) der Studie EE-1877 zeigt ähnliche Größenordnungen für die UESI zwischen den Studienarmen. Etwaige Unterschiede können durch den Unterschied in den Gruppengrößen bedingt sein (Tabelle 4-81).

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.

Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A und B auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- 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.

Tabelle 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß den formalen Kriterien des G-BA und nach § 35a SGB V liegen keine Studien vor. In diesem Kontext ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Zulassungserweiterungen für Kinder, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, klinische Studien aus ethischen Gründen nur auf das Nötigste beschränkt werden sollen. Daher werden die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie EE-1877, die den Anforderungen des durch die EMA genehmigten PIP entsprechen, ungeachtet des formalen Ausschlusses für die gesamte Patientenpopulation zur Ableitung des medizinischen Nutzens sowie Zusatznutzens dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten, werden Subgruppenanalysen weder methodisch noch inhaltlich als sinnvoll erachtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-83 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

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.

Nicht zutreffend.

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 4-84: Liste der eingeschlossenen RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation
EE-1877 Teil A	[28]	[29-31]	[32]

Für die Bewertung des Zusatznutzens gemäß den formalen Kriterien des G-BA und nach § 35a SGB V liegen keine Studien vor. Da die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie EE-1877 den Anforderungen des durch die EMA genehmigten PIP entsprechen, werden diese dennoch für die gesamte Patientenpopulation zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ergänzend dargestellt.

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 4-85: 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 4-86: 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 4-87: 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 4-88: 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 4-89: 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 4-90: 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 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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.

4.3.2.3.2 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.

Bei der zulassungsbegründenden Studie EE-1877 Teil A handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie und entspricht somit der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien gemäß Verfahrensordnung des G-BA.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet, die mit für das Anwendungsgebiet geeigneten Instrumenten und geeigneter Operationalisierung untersucht wurden. Teil A weist endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotential und damit eine hohe Aussagekraft auf. Die Ergebnisse werden durch den verlängerten Teil B unterstützt. Bei Teil B handelt es sich um einen unkontrollierten, multizentrischen Studienteil der Evidenzstufe IV gemäß G-BA und weist somit ein hohes Verzerrungspotential auf.

Auf Basis des Teil A der RCT EE-1877, welcher durch die Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Dupilumab, erhoben in Teil B der Studie EE-1877, unterstützt wird, kann eine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT abgeleitet werden. Dieser ist als **Anhaltspunkt** zu bewerten.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Die Studienteile A und B untersuchten Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE, die zu Baseline bereits eine 8-wöchige Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) durchgeführt hatten. Mehr als drei Viertel der eingeschlossenen Kinder hatte vor Studienbeginn außerdem eine Behandlung mit topischen Corticosteroiden (TCS) erhalten, welche bei in etwa der Hälfte der Kinder keine Wirkung zeigte. Eine weitere häufige Vortherapie der Patienten waren Eliminationsdiäten. Vereinzelt haben Patienten in der Vergangenheit eine Ösophagusdilatation erhalten. Obwohl konventionelle Therapien bei den Patienten bereits weitgehend ausgeschöpft waren, zeigten die eingeschlossenen Kinder 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.

Da es für Kinder mit EoE kein zugelassenes Arzneimittel gibt, sollen gemäß der deutschen S2k-Leitlinie bei EoE ohne vorliegende Strikturen primär die nebenwirkungsarmen PPI in einer Hochdosistherapie eingesetzt werden. Diese zeigen jedoch nur bei ca. 48–69 % der behandelten Kinder eine hinreichende Effektivität [12]. Der Einsatz von TCS wird bei Vorliegen von Strikturen empfohlen. TCS können auch ohne Vorliegen von Strikturen angewandt werden, wobei in diesem Fall PPI zu bevorzugen sind, da TCS mit potenziell schweren Nebenwirkungen, wie einer Nebennierensuppression und einem dadurch beeinträchtigten

Knochenstoffwechsel und Körperlängenwachstum, einhergehen. Aus diesem Grund ist die Anwendung von TCS auf einen kurzen Zeitraum zur Remissionsinduktion zu beschränken. Im Anschluss ist die Reduktion der Dosis erforderlich. Die mit TCS therapierten Kinder sollen regelmäßig auf eine mögliche, durch die TCS bedingte Nebenniereninsuffizienz untersucht werden. Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst ausschließlich Kinder mit EoE, die mit den genannten konventionellen Therapien unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Die Patientenpopulation der Studie EE-1877 umfasste Kinder, die auf eine vorangegangene PPI-Therapie nicht angesprochen hatten. Mehr als drei Viertel der Patienten hatte in der Vergangenheit zudem auch eine Therapie mit TCS erhalten, auf welche nahezu die Hälfte der Kinder nicht angesprochen hat. Während der Studie führte ein Teil der Patienten ihre bestehende PPI-Therapie trotz unzureichenden Ansprechens fort, was unter anderem damit zusammenhängen könnte, dass die PPI-Therapie nur ein Teilansprechen gezeigt hat. Dies führte zwar nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der EoE (Spitzenwert der EOS ≥ 15 eos/hpf), weshalb die Kinder in die Studie eingeschlossen werden konnten, es wurde von ärztlicher Seite trotzdem ein hinreichender Nutzen gesehen, die Therapie im Hintergrund weiterzuführen. Auch bestehende Eliminationsdiäten wurden 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 als Notfalltherapie erhalten. In der Studie EE-1877 hat kein Patient die Notfalltherapie in Anspruch genommen, was u. a. damit zusammenhängen könnte, dass ein Großteil der Kinder schon mit TCS vorbehandelt wurde. Somit ist die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ in der Studie hinreichend umgesetzt.

Teil A der Studie mit einer Studiendauer von 16 Wochen zeigt einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE gegenüber der zVT. Gemäß den formalen Kriterien des G-BA ist die Studie aufgrund der 16-wöchigen Studiendauer nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet. In diesem Kontext ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Zulassungserweiterungen für Kinder, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, klinische Studien aus ethischen Gründen nur auf das Nötigste beschränkt werden sollen. Das pädiatrische Prüfkonzept (PIP), welches eine Studie mit einer 16-wöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B) sowie einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vorsieht, wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO, *Paediatric Committee*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) genehmigt. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass eine Studiendauer von 16 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE zu untersuchen. Daher wird in diesem Dossier, ungeachtet des formalen Ausschlusses, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für diese besonders schutzbedürftige Patientenpopulation abgeleitet. Unterstützt werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 16 (Teil A) von einer anschließenden 36-wöchigen unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B), die eine langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bis zu 52 Wochen bestätigen. Das gute Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit

von Dupilumab in dieser Altersgruppe wurden bereits in Studien anderer pädiatrischer Indikationen gezeigt [4, 5].

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.

Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE

In der Studie EE-1877 wurde Dupilumab im hier dargestellten *Higher Exposure* Dosierungsregime überwiegend gemäß der deutschen Fachinformation verabreicht. Die Studienpopulation gemäß Alter, Geschlecht, Vor-, Hintergrund- und Notfalltherapien entspricht der erwarteten Zielpopulation in Deutschland inklusive der empfohlenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Damit sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der folgenden Tabelle 4-96 sind die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im Vergleich zu Placebo mit Hintergrund- und Notfalltherapie zusammengefasst.

Tabelle 4-96: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE

Endpunkt	Effektschätzer^a Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität		
Anzahl UE mit Todesfolge	Keine Ereignisse aufgetreten.	
Morbidität		
Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)		
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	OR	53,82 [7,38; 392,83] < 0,0001
	RR	23,24 [3,25; 166,43] 0,0017
	RD	64,52 [48,19; 80,85] < 0,0001
EoE-HSS		
Veränderung des <i>Histological Grade Score</i> im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,90 [-1,03; -0,77] < 0,0001
	Hedges' g	-3,07 [-3,52; -2,63]
Veränderung des <i>Histological Stage Score</i> im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,88 [-1,01; -0,76] < 0,0001
	Hedges' g	-3,10 [-3,55; -2,66]
EoE-EREFS		
Veränderung des EoE-EREFS Gesamtscore im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-3,79 [-4,94; -2,63] < 0,0001
	Hedges' g	-1,44 [-1,88; -1,00]
PESQ-C		
Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,10 [-0,24; 0,04] 0,1526
	Hedges' g	-0,32 [-0,76; 0,12]
Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16	MWD	1,45 [-0,53; 3,42] 0,1507
	Hedges' g	0,32 [-0,12; 0,76]
Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	-0,05 [-0,14; 0,03] 0,2064
	Hedges' g	-0,28 [-0,73; 0,16]
PESQ-P		
Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Symptome im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,13 [-0,07; 0,33] 0,2086
	Hedges' g	0,44 [-0,24; 1,12]
Anzahl an symptomfreien Tagen in den 14 Tagen vor Woche 16	MWD	-1,80 [-4,62; 1,01] 0,2085
	Hedges' g	-0,44 [-1,12; 0,24]
Veränderung des Anteils an Gesamtsegmenten innerhalb eines Tages mit 1 oder mehr EoE-Symptome im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,07 [-0,05; 0,19] 0,2360
	Hedges' g	0,41 [-0,27; 1,09]

Endpunkt	Effektschätzer ^a Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	
	PEESSv2.0	
Veränderung des PEESSv2.0 Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-8,03 [-15,39; -0,67] 0,0328
	Hedges' g	-0,50 [-0,95; -0,04]
GIC		
Veränderung des GIC-C Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-1,20 [-1,84; -0,57] 0,0003
	Hedges' g	-0,88 [-1,35; -0,42]
Veränderung des GIC-P Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,38 [0,31; -1,07] 0,0605
	Hedges' g	-0,67 [-1,36; 0,03]
GIS		
Veränderung des GIS-C Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,06 [-0,34; 0,22] 0,6748
	Hedges' g	-0,10 [-0,56; 0,36]
Veränderung des GIS-P Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,32 [-0,72; 0,08] 0,1134
	Hedges' g	-0,55 [-1,25; 0,14]
Körpergewicht		
Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	2,79 [-1,10; 6,67] 0,1582
	Hedges' g	0,32 [-0,13; 0,77]
Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,13 [0,00; 0,25] 0,0492
	Hedges' g	0,45 [0,00; 0,90]
BMI		
Veränderung des BMI nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,25 [0,03; 0,48] 0,0301
	Hedges' g	0,51 [0,05; 0,97]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PEIS		
Veränderung des PEIS-C Gesamtscore zum Studienbeginn	MWD	-41,29 [-73,64; -8,94] 0,0130
	Hedges' g	-0,59 [-1,05; -0,13]
Veränderung des PEIS-P Gesamtscore zum Studienbeginn	MWD	-25,98 [-72,59; 20,64] 0,2666
	Hedges' g	-0,38 [-1,07; 0,31]
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE	OR	0,26 [0,06; 1,07] 0,0613
	RR	0,80 [0,64; 1,00] 0,0523
	RD	-18,20 [-35,61; -0,79] 0,0406

Endpunkt	Effektschätzer ^a Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere UE	OR	1,41 [0,22; 9,22] 0,7161
	RR	1,38 [0,24; 7,93] 0,7166
	RD	2,23 [-9,75; 14,20] 0,7131
SUE ^a	OR	7,01 [0,43; 114,55] 0,1721
	RR	4,61 [0,23; 92,63] 0,3186
	RD	NE
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	0,12 [0,01; 1,97] 0,1373
	RR	0,18 [0,01; 3,71] 0,2693
	RD	NE
UESI	OR	1,89 [0,16; 22,47] 0,6126
	RR	1,84 [0,17; 19,94] 0,6136
	RD	2,46 [-6,89; 11,82] 0,6023
Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Teil A der Studie EE-1877. a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftraten, wurde anstelle des OR das Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [2] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet. eos: Eosinophile; GIC-P/-C: <i>Global Impression of Change Patient/Caregiver</i> ; GIS-P/-C: <i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver</i> ; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; NE: Nicht evaluierbar; OR: Odds Ratio; PEESv2.0: <i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version</i> ; PEIS-P/-C: <i>Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver</i> ; PESQ-P/-C: <i>Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient/Caregiver</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System-Organ-Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Mortalität

Da in der Studie EE-1877 keine Todesfälle auftraten, lässt sich weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Dupilumab nachweisen.

Morbidität

Die Ergebnisse des Teil A der Phase-III-Studie EE-1877 belegen die Wirksamkeit der Behandlung mit Dupilumab. Hier zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen sowie Trends zur Verbesserung bzw. Linderung von EoE-Symptomen und der zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation. Auch Steigerungen des Körpergewichts nach Dupilumab-Behandlung waren zu beobachten.

Die EoE ist eine progrediente, chronisch-entzündliche Erkrankung der Speiseröhre. Die chronische Inflammation führt im Verlauf der Erkrankung zu endoskopisch sichtbaren Veränderungen der Speiseröhre wie Furchen, Exsudate und teils hochgradigen Strikturen. Diese führen bei Kindern anfänglich zu unspezifischen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen und entwickeln sich im Laufe der Erkrankung zu den stark ausgeprägten Symptomen wie der Dysphagie und Bolusimpaktionen. Besonders bei kleinen Kindern kommt es durch die

Beschwerden zu Nahrungsverweigerung, die wiederum zu Gedeihstörungen führen können. Die Ergebnisse der Studie EE-1877 Teil A zeigen eine signifikante Verbesserung der Typ-2-Inflammation gegenüber Placebo, gemessen zum einen an der Reduktion der intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) in der Mukosa der Speiseröhre, zum anderen anhand des EoE-HSS, der die Schwere und das Ausmaß histologischer Veränderungen beurteilt. Die endoskopischen Veränderungen der Speiseröhre sind bei Kindern meist wenig ausgeprägt, da der chronisch-progrediente Krankheitsverlauf noch nicht weit fortgeschritten ist. Nichtsdestotrotz zeigt der EoE-EREFS, welcher zur Bewertung endoskopischer Veränderungen verwendet wird, bereits nach 16-wöchiger Behandlung einen signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Da es sich bei EoE um eine chronische und progrediente Erkrankung handelt, kann ein frühzeitiges Eindämmen der Typ-2-Inflammation und des damit einhergehenden Umbaus des Ösophagus möglicherweise die damit verbundenen, im Verlauf der Erkrankung schwerer werdenden Symptome hinauszögern oder sogar verringern [14]. Dies ist vor allem mit Hinblick auf das Risiko einer Bolusimpaktion und dem daraus resultierenden potenziellen Notfall sowie Aufenthalt in der Notaufnahme zum Entfernen feststeckender Nahrung von besonderer Wichtigkeit. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass die histologischen Endpunkte als patientenrelevant anzusehen sind.

In der Studie EE-1877 wurden EoE-spezifische Symptome anhand der Fragebögen PESQ-C/-P, ausgefüllt durch die Patienten (P) im Alter von 8 bis 11 Jahren sowie durch die unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Kinder beteiligten Personen (*Caregiver*, C) aller teilnehmenden Patienten, und den PEESV2.0, ausgefüllt durch die *Caregiver*, bewertet. Da ein zuverlässiges Ausfüllen der Fragebogen erst für Kinder ab 8 Jahren angenommen wird, die Studie aber Kinder von 1 bis 11 Jahren einschließt, wird die *Caregiver*-version der Fragebögen als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, gemessen anhand der Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscore im Vergleich zum Studienbeginn. Dieses Ergebnis wird durch die Ergebnisse des PESQ gestützt. Hier zeigt sich beim PESQC ein Trend zu einer verringerten Anzahl an Tagen mit 1 oder mehr -EoE-Anzeichen sowie zu einer erhöhten Anzahl an symptomfreien Tagen bei Dupilumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo. Auch der PESQ-P zeigt einen numerischen Trend zu einer erhöhten Anzahl an symptomfreien Tagen nach 16wöchiger Dupilumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten Dupilumabs bei der durch die unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen bewerteten Veränderung der EoE-Symptomatik (GIC-C) sowie Trends zu einer Verbesserung der anhand des GIS gemessenen Symptomsschwere.

Zu den häufigsten EoE-Symptomen bei Kindern zählt die Nahrungsverweigerung. Die stark verringerte Nahrungsaufnahme kann bei einem Teil der Kleinkinder mit EoE zu Gedeihstörungen führen, die nicht nur ein vermindertes körperliches Wachstum, sondern auch einen Entwicklungsrückstand des Gehirns nach sich ziehen und so das weitere Leben des Kindes stark beeinträchtigen können [25]. Da eine unzureichende Nahrungsaufnahme zu einer Abnahme des Körpergewichts führt, wird die Veränderung des Körpergewichts bzw. des BMI bei Patienten in der Studie EE-1877 als patientenrelevant angesehen. Hier zeigt sich sowohl beim Körpergewicht als auch beim BMI eine numerische Verbesserung (Steigerung) nach 16-wöchiger

Dupilumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo, was auf verminderte Schluckbeschwerden und damit verbunden auf eine verbesserte Nahrungsaufnahme hinweist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die EoE-Symptomatik kann dazu führen, dass die Einnahme von Mahlzeiten als unangenehm empfunden wird und länger dauert als bei Gesunden. Infolgedessen ist der Alltag der Patienten stark beeinträchtigt. Bei Kindern können diese Schwierigkeiten dazu führen, dass sie die Nahrungsaufnahme verweigern, was in Gedeihstörungen enden kann [35-37]. Es können psychosoziale Einschränkungen auftreten und die mentale Gesundheit der Patienten kann beeinträchtigt werden [12]. Insbesondere ältere Kinder können Depressionen und Angstzustände entwickeln, die mit Schlaf- und Schulproblemen einhergehen und so die Lebensqualität der betroffenen Kinder stark einschränken [12]. Neben den Patienten sind auch die Menschen in deren direkten Umfeld durch die Erkrankung beeinträchtigt. Eltern und Angehörige können unter verstärktem Stress stehen und müssen teilweise ihre Berufstätigkeit aufgeben. Die Eltern und Angehörigen der betroffenen Kinder sorgen sich unter anderem über das Wachstum und die Nahrungsaufnahme ihres Kindes sowie über das mögliche Steckenbleiben von Nahrung im Ösophagus [17, 18]. Aus diesem Grund wurde in der Studie EE-1877 nicht nur die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (PEIS-P), sondern auch die der unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligter Personen (PEIS-C) der Patienten untersucht.

Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Patienten beteiligten Personen, ermittelt durch den PEIS-C, sowie eine numerische Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, abgefragt durch den PEIS-P.

Sicherheit und Verträglichkeit

Für die Gesamtraten der UE, schweren UE, schwerwiegenden UE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dupilumab und der zVT. Ergebnisse aus der 36-wöchigen Verlängerungsstudie (Teil B) bestätigen eine langfristige und konstant gute Verträglichkeit von Dupilumab bei einer Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 52 Wochen.

Auch bei den einzelnen SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dupilumab und der zVT vor.

Zusammenfassung der Aussagen zum therapeutisch relevanten Nutzen und Zusatznutzen

In der Gesamtschau der in der Studie EE-1877 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte zeigten sich sowohl statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile als auch numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab. Sowohl bei der Morbidität als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen diese eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT dar. Hinzukommt eine gute Verträglichkeit, gemessen anhand der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse. Hier ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Dupilumab.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Dupilumab

Gemäß den formalen Kriterien des G-BA ist Teil A der Studie EE-1877 aufgrund der 16-wöchigen Studiendauer nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet. In diesem Kontext ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Zulassungserweiterungen für Kinder, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, klinische Studien aus ethischen Gründen nur auf das Nötigste beschränkt werden sollen. Der PIP, welcher eine Studie mit einer 16-wöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten offenen Behandlungsphase (Teil B) und einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vorsieht, wurde durch das PDCO der EMA genehmigt. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass eine Studiendauer von 16 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE zu untersuchen. Daher wird in diesem Dossier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für diese besonders schutzbedürftige Patientenpopulation abgeleitet. Unterstützt werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 16 (Teil A) von einer anschließenden 36-wöchigen unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B), die eine langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bis zu 52 Wochen bestätigen.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dupilumab sind im ersten Teil dieses Abschnitts zusammengefasst. Hier zeigen sich für Teil A der Studie EE-1877 sowohl numerische als auch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dupilumab gegenüber der zVT in patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierzu zählen insbesondere die histologischen Endpunkte, welche sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant sind. Diese zeigen, dass Dupilumab effektiv die der EoE zugrunde liegenden Typ-2-Inflammation behandelt und somit den damit einhergehenden Umbau des Ösophagus und die damit verbundenen, im Verlauf der Erkrankung schwerer werdenden Symptome möglicherweise hinauszögert oder sogar verringert. Darüber hinaus zeigen weitere Morbiditätsendpunkte (GIC-C, PEESV2.0; Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score, Veränderung des BMI) signifikante Vorteile von Dupilumab gegenüber Placebo. Außerdem zeigen sich numerische Vorteile von Dupilumab sowohl in den Morbiditätsendpunkten als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab werden durch Teil B der Studie bestätigt. Das gute Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Dupilumab in dieser Altersgruppe wurden bereits in Studien anderer pädiatrischer Indikationen gezeigt [4, 5].

Für Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab, d. h. Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie (PPI und TCS) unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, sind alle bisher verfügbaren empfohlenen medikamentösen Therapien bereits ausgeschöpft. Hinzukommt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher kein Arzneimittel zugelassen ist. Es gibt auch keine sonstigen Therapien (Ösophagusdilata-tion, Diäten), die die zugrundeliegende systemische Entzündung adressieren. Somit ergibt sich für die Patienten ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und zielgerichtete Therapie, die die Symptome und die Lebensqualität von Patienten mit EoE langfristig verbessert und die der Erkrankung zugrundeliegende systemische Typ2-

Inflammation adressiert. Die Patientenpopulation der Studie EE-1877 umfasste Kinder, die auf eine vorangegangene PPI-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben. Mehr als drei Viertel der Patienten hatte in der Vergangenheit zudem auch eine Therapie mit TCS erhalten und auf welche mehr als die Hälfte der Kinder nicht angesprochen hat. Während der Studie führte ein Teil der Patienten ihre bestehende PPI-Therapie trotz unzureichenden Ansprechens fort, was unter anderem damit zusammenhängen könnte, dass die PPI-Therapie nur ein Teilansprechen gezeigt hat. Dies führte zwar nicht zu einer ausreichenden Kontrolle der EoE (Spitzenwert der EOS ≥ 15 eos/hpf), weshalb die Kinder in die Studie eingeschlossen werden konnten, es wurde von ärztlicher Seite trotzdem ein hinreichender Nutzen gesehen, die Therapie im Hintergrund weiterzuführen. Auch bestehende Eliminationsdiäten wurden 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 als Notfalltherapie erhalten. In der Studie EE-1877 hat kein Patient die Notfalltherapie in Anspruch genommen, was u. a. damit zusammenhängen könnte, dass ein Großteil der Kinder schon mit TCS vorbehandelt wurde. Die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ ist durch die Vor-, Begleit- und Notfall-therapien in der Studie hinreichend umgesetzt.

Dupilumab, als zielgerichtete und systemische Therapieoption, ist das erste und bisher einzige Biologikum und Arzneimittel, dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im Anwendungsgebiet untersucht und bestätigt wurde.

Zusammenfassend besteht für Dupilumab im Anwendungsgebiet der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 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.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE darzustellen, wurde unterstützend der unkontrollierte, 36-wöchige Teil B der Studie EE-1877 vorgelegt.

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,

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.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-210.
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. European Medicines Agency (EMA) (1995): Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety (CPMP/ICH/375/95). [Zugriff: 08.01.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e1-population-exposure-extent-population-exposure-assess-clinical-safety-scientific-guideline>.
4. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, Mir Id, et al. (2021): Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*; 385(24):2230-40.
5. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. (2022): Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*; 400(10356):908-19.
6. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. European Medicines Agency (EMA) (2006): VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901>.
9. European Medicines Agency (EMA) (2021): P/0361/2021: EMA decision of 8 September 2021 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for dupilumab (Dupixent). [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0361/2021-ema-decision-8-september-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf.
10. 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.
11. 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.
12. Madisch A, Koop H, Miehlke S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, et al. (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und

- Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF. [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile-Oesophagitis_2023-09.pdf.
13. Mishra A (2009): Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*; 29(1):29-40, viii.
 14. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout A, Bredenoord AJ (2018): The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*; 113(6):836-44.
 15. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, et al. (2014): Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 59(3):308-16.
 19. Matza LS, Patrick DL, Riley AW, Alexander JJ, Rajmil L, Pleil AM, et al. (2013): Pediatric Patient-Reported Outcome Instruments for Research to Support Medical Product Labeling: Report of the ISPOR PRO Good Research Practices for the Assessment of Children and Adolescents Task Force. *Value in Health*; 16(4):461-79.
 20. Kamat S, Yaworsky A, Guillemin I, Krohe M, Litcher-Kelly L, McLafferty M, et al. (2022): Novel Questionnaires for Assessing Signs and Symptoms of Eosinophilic Esophagitis in Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 10(7):1856-63.e3.
 21. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. (2011): Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol*; 11:126.
 22. 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: 29.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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 Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf.
 24. 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.

25. Mazze N, Cory E, Gardner J, Alexanian-Farr M, Mutch C, Marcus S, et al. (2019): Biopsychosocial Factors in Children Referred With Failure to Thrive: Modern Characterization for Multidisciplinary Care. *Global Pediatric Health*; 6:1-7.
26. 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.
27. 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.
28. Regeneron Pharmaceuticals Inc (2022): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients with Active Eosinophilic Esophagitis Part A (CSR).
29. Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-EE-1877|2019-003078-24 - Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (NCT04394351). Stand des Eintrags: 27.08.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04394351>
30. 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 (2019-003078-24). [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003078-24
31. Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-003078-24, R668-EE-1877 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT04394351). Stand des Eintrags: 02.09.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394351>
32. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. (2024): Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*; 390(24):2239-51.
33. Regeneron Pharmaceuticals Inc (2023): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients with Active Eosinophilic Esophagitis Part B (CSR).
34. Oliva S, Dias JA, Rea F, Malamisura M, Espinheira MC, Papadopoulou A, et al. (2022): Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEER) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 75(3):325-33.
35. 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.
36. Menard-Katcher C, Henry M, Furuta GT, Atkins D, Maune NC, Haas AM (2014): Significance of feeding dysfunction in eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol*; 20(31):11019-22.
37. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A (2019): Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol*; 12:391-9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-98: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2024	
Zeitsegment	1946 to 16. October, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*.mp.	3545
2	(SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893).mp.	4
3	(REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668).mp.	7
4	dupixent*.mp.	89
5	1 or 2 or 3 or 4	3550
6	exp Eosinophilic Esophagitis/	2752
7	exp Esophagitis/	13968
8	exp Eosinophilia/	28342
9	(eosinophil* AND (esophag* OR oesophag*)).mp.	5358
10	EoE*.mp.	2585
11	EE*.mp.	204526
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	245176
13	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1169440
14	5 and 12 and 13	37

Tabelle 4-99: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2024	
Zeitsegment	1974 to 16. October, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*.mp.	8756
2	(SAR-231893 or SAR231893 or SAR 231893).mp.	29
3	(REGN-668 or REGN668 or REGN 668).mp.	38
4	dupixent*.mp.	265
5	1 or 2 or 3 or 4	8767

6	exp Eosinophilic Esophagitis/	10098
7	exp Esophagitis/	46844
8	exp Eosinophilia/	85925
9	(eosinophil* and (esophag* or oesophag*)).mp.	13434
10	EoE*.mp.	6051
11	EE*.mp.	280062
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	402729
13	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2418814
14	5 and 12 and 13	340

Tabelle 4-100: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2024	
Zeitsegment	Stand: September 2024	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*.mp.	1295
2	(SAR-231893 or SAR231893 or SAR 231893).mp.	58
3	(REGN-668 or REGN668 or REGN 668).mp.	60
4	dupixent*.mp.	32
5	1 or 2 or 3 or 4	1309
6	exp Eosinophilic Esophagitis/	181
7	exp Esophagitis/	1099
8	exp Eosinophilia/	610
9	(eosinophil* and (esophag* or oesophag*)).mp.	592
10	EoE*.mp.	400
11	EE*.mp.	16791
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	18631
13	5 and 12	98

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 4-101: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.10.2024
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	17.10.2024
Suchstrategie	(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent) AND eosinophilic esophagitis
Treffer	2
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.10.2024
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	6

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 Publikation	Ausschlussgrund
32	Chehade M, Dellon ES, Spergel JM, Collins MH, Rothenberg ME, Pesek RD, et al. (2024): Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. N Engl J Med; 390(24):2239-51. [32]	A6

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	NCT04394351	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-EE-1877 2019-003078-24 - Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (NCT04394351). Stand des Eintrags: 27.08.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04394351	A6
2	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-EE-1774 2018-000844-25 - Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) (NCT03633617). Stand des Eintrags: 28.06.2023. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03633617	A1
3	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - Study of Dupilumab in Adult Participants With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (NCT02379052). Stand des Eintrags: 28.02.2020. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02379052	A1
4	NCT05831176	Regeneron Pharmaceuticals (2023): R668-EGE-2213 2022-500795-62-00 - A Trial to Learn if Dupilumab is Safe for and Helps Adult and Adolescent Participants With Eosinophilic Gastritis With or Without Eosinophilic Duodenitis (NCT05831176). Stand des Eintrags: 26.08.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05831176	A1

Nr.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
5	NCT06352073	University of North Carolina, Chapel Hill (2024): 23-2625 R668-EE-2380 - Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis With Severe Strictures (NCT06352073). Stand des Eintrags: 26.08.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06352073	A5
6	NCT06101095	Sanofi (2023): LPS17558 U1111-1280-5266 2022-502491-23 - A Study Assessing Esophageal Function and Remodeling With Dupilumab Compared With Placebo for 24 Weeks Followed by 104 Weeks Open Label in Adult Participants With EoE (REMOdeling With Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis Long-term Trial) (NCT06101095). Stand des Eintrags: 19.09.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06101095	A1
7	NCT05247866	Children's Hospital of Philadelphia (2022): 21-019416 - Efficacy of Dupilumab on Facilitated Food Introduction in Eosinophilic Esophagitis (NCT05247866). Stand des Eintrags: 07.05.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05247866	A1
8	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2021): 2020-0798 - Dupilumab in Eosinophilic Gastritis (NCT03678545). Stand des Eintrags: 05.08.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03678545	A1
EU-CTR			
9	2018-000844-25	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (0-21): R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE) (2018-000844-25). [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000844-25	A1
10	2019-003078-24	Regeneron Pharmaceuticals (9-01): 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 (2019-003078-24). [Zugriff: 17.10.2024]. URL:	A6

Nr.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003078-24	
ICTRP			
11	NCT06352073	University of North Carolina, Chapel Hill (2024): 23-2625, R668-EE-2380 - Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis With Severe Strictures (DESTRUCT Study) (NCT06352073). Stand des Eintrags: 02.09.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06352073	A5
12	NCT06101095	Sanofi (2023): 2022-502491-23, LPS17558, U1111-1280-5266 - A Phase 4, Randomized, Multicenter, Double-blind, Parallel-group, 24 Weeks, Placebo-controlled Study Followed by 104 Weeks Open-label to Assess Dupilumab Efficacy on Esophageal Function and Remodeling in Adult Participants With Eosinophilic Esophagitis (EoE) (NCT06101095). Stand des Eintrags: 30.09.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06101095	A1
13	NCT05247866	Children's Hospital of Philadelphia (2021): 21-019416 - Efficacy of Dupilumab on Facilitated Food Introduction in Eosinophilic Esophagitis (NCT05247866). Stand des Eintrags: 20.05.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05247866	A1
14	NCT04394351	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-003078-24, R668-EE-1877 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (NCT04394351). Stand des Eintrags: 02.09.2024. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394351	A6
15	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel,	A1

Nr.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
		Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (NCT02379052). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379052	
16	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-000844-25, R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) (NCT03633617). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633617	A1

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 4-102 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 4-102 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EE-1877

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel Teil A: Bestimmung des Behandlungseffekts von Dupilumab im Vergleich zu Placebo bei pädiatrischen Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), beurteilt anhand der histologischen Verbesserung basierend auf validierten histologischen Kriterien.</p> <p>Sekundäre Studienziele Teil A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Wirksamkeit von Dupilumab im Vergleich zu Placebo bei pädiatrischen Patienten mit aktiver EoE nach 16-wöchiger Behandlung, beurteilt anhand endoskopischer, visueller Messinstrumente der Krankheitsaktivität (EoE-EREFS) und histologischer Veränderungen, gemessen durch den EoE-HSS. • Nachweis der Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität der Dupilumab-Behandlung für bis zu 16 Wochen bei pädiatrischen Patienten mit EoE. • Beurteilung der Dupilumab-Wirkung auf die Transkriptom-Signatur, die mit der EoE und Typ-2-Inflammation assoziiert ist. • Untersuchung der Dupilumab-Wirkung auf die Signatur der Gen-expression der Typ-2-Inflammation. • Evaluierung der Wirkung der Dupilumab-Behandlung auf EoE-Anzeichen und Symptome. • Evaluierung des Konzentration-Zeit-Profiles von funktionalem Dupilumab im Serum der Studienpopulation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>EE-1877 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie, die in drei Teile aufgeteilt ist und die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Pharmakokinetik und Immunogenität von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE untersucht.</p> <p>Teil A der Studie ist ein randomisierter, doppelblinder und placebokontrollierter Studienteil mit einer 16-wöchigen Behandlungsdauer. Teil B ist eine 36-wöchige erweiterte aktive Behandlungsphase, die die Patienten aus Teil A einschließt. Teil C ist offene 108-wöchige Verlängerungsstudie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der <u>wichtigsten</u> Änderungen:</p> <p>Amendment 4, 03.08.2022</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer offenen Behandlungsphase (Teil C) für Patienten, die Teil B abgeschlossen haben. • Änderung der Dosierung der Intervention für Teil C. Änderung der Gewichtsgrenze von ≥ 60 kg zu ≥ 40 kg für Behandlung mit 300 mg Dupilumab QW. Änderung des Dosierungsschemas für Patienten ≥ 5 kg bis < 15 kg von 100 mg Q2W zu 200 mg Q3W. <p>Amendment 3, 13.06.2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer neuen Prozedur für das Schlussinterview zu Woche 16/Visite 8 mit den <i>Caregivern</i>. Patienten von ≥ 8 bis < 12 Jahren können an Teilen des Interviews teilnehmen. • Hinzufügen einer körperlichen Untersuchung zur Baseline Visite. <p>Amendment 2, 18.11.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines weiteren Interventionsarms zur Untersuchung einer niedrigeren Exposition mit der Intervention. Dementsprechend wurde die Anzahl an Studienzentren sowie die Stichprobengröße angepasst. Es sollten 90 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf die Studienarme (<i>Higher Exposure</i>: N = 30; <i>Lower Exposure</i>: N = 30; Placebo: N = 30) randomisiert werden. Die Placebogruppe entspricht den Dupilumab-Dosierungsregime in Bezug auf die Körpergewichtsgruppen der Patienten. Randomisierung findet über ein IVRS/TWRS-System statt. <p><u>Teil A:</u></p> <p>a) <i>Higher Exposure</i> Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg Q2W • ≥ 15 kg bis < 30kg: 200 mg Q2W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg Q2W <p>b) <i>Lower Exposure</i> Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg Q4W • ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg Q4W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg Q2W <p><u>Teil B:</u></p> <p>a) <i>Higher Exposure</i> Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg Q2W • ≥ 15 kg bis < 30kg: 200 mg Q2W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg Q2W • ≥ 60 kg: 300 mg QW <p>b) <i>Lower Exposure</i> Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg Q4W • ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg Q4W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg Q2W • ≥ 60 kg: 300 mg Q2W

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Neuzuweisung der gewichtsbezogenen aktiven Behandlung in Teil B hinzugefügt, wenn sich das Körpergewicht eines Patienten hin zur nächsthöheren Gewichtsklasse zu Woche 12 und Woche 32 verändert hat. • Überarbeitung der Definitionen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) und der unerwünschten Arzneimittelwirkungen für das klinische Entwicklungsprogramm Dupilumabs. <p>Amendment 1, 07.04.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Entnahme und Analyse von Blutproben bei Woche 4/Visite 5 und Woche 32/Visite 12 für Chemie und Hämatologie. • Update des permanenten Studienabbruchs aufgrund der Anforderungen für schwere anormale Laborwerte für die Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Alanin-Aminotransferase-Werte und Aspartat-Aminotransferase-Werte zum Einschluss aller Ereignisse dieser schweren anormalen Laborwerte, unabhängig von der Beurteilung zur Abhängigkeit von der Intervention. • Hinzufügen der Anforderung zur Beendigung von mindestens 8 von 14 Tagen des eDiary des PESQ-C vor Baseline/Visite 3 zu den Einschlusskriterien. • Ausschlusskriterium 13: Verdeutlichung, dass eine einmalige Anwendung von Steroiden im Zusammenhang von einer anästhetischen Vorbereitung (EoE unabhängig) während einer Endoskopie erlaubt ist. • Verdeutlichung der Anforderung, dass alle Prozeduren vor Dosierung (einschließlich Endoskopie mit Biopsie) bei Woche 16/Visite 8 vor Dosierung der Studienintervention in Teil B stattfinden muss.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien für Studienteil A</p> <p>Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um in Teil A eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jungen oder Mädchen, von 1 bis < 12 Jahren. 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 Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Falls der Patient die PPI-Therapie abgebrochen hat, musste die Biopsie innerhalb von 2 Wochen nach Therapieabbruch stattfinden. Wenn eine frühere (dokumentierte) 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 PPI-Behandlung für mindestens 8 Wochen vor der Endoskopie/Biopsie zu Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<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 oder Betreuer) von einem oder mehreren Symptomen, die durch den Prüfarzt als Resultat der EoE bewertet werden (z. B. Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Säure, die zurück in den Hals gelangt, Nahrung, die zurück in den Hals gelangt, Dysphagie, Erbrechen oder Nahrungsverweigerung) im Monat vor dem Screening.</p> <p>5. Patienten von 8 bis < 12 Jahren sowie Betreuer oder gesetzliche Vertreter aller Patienten müssen in der Lage sein, die Studienanforderungen und die studienbezogenen Fragebögen zu verstehen und vervollständigen. Mindestens 8 von 14 Tagen des eDiary des PESQ-C sollten zu Baseline/Visite 3 vervollständigt worden sein.</p> <p>6. Eltern oder gesetzliche Vertreter müssen eine unterschriebene Einverständniserklärung abgeben. Zustimmung sollte von den Patienten, falls zutreffend, gemäß den jeweils lokal geltenden Richtlinien (Zulassungsbehörden/Ethikkomitee) durchgeführt, basierend auf Alter und Reife des Patienten, erfasst werden.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Körpergewicht < 5 kg oder ≥ 60 kg bei Screening.</p> <p>2. Teilnahme an einer klinischen Studie mit Dupilumab in der Vergangenheit, oder vorherige oder derzeitige Behandlung mit Dupilumab.</p> <p>3. Beginn oder Anpassung einer Eliminationsdiät oder Wiedereinführung einer vorher ausgeschlossenen Nahrungsmittelgruppe in den 6 Wochen vor Screening. Patienten auf einer Eliminationsdiät müssen diese Diät während der gesamten Studie fortsetzen.</p> <p>4. Andere Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie oder eine der folgenden Erkrankungen: Eosinophile Gastroenteritis, hypereosinophiles Syndrom und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom).</p> <p>5. Aktive <i>Helicobacter pylori</i> Infektion</p> <p>6. Helminthen Infektion</p> <p>7. Vorgeschichte einer Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie oder vorherige Ösophagusoperation.</p> <p>8. Jegliche ösophageale Verengungen, die nicht mit einem Standardendoskop umgangen werden können oder jegliche ösophageale Verengungen, die eine Ausdehnung beim Screening erfordern.</p> <p>9. Behandlung mit TCS in den letzten 8 Wochen vor Baseline-Endoskopie.</p> <p>10. Behandlung mit subkutaner Immuntherapie, es sei denn der Patient war seit mindestens 1 Jahr auf einer stabilen Erhaltungsdosis.</p> <p>11. Vorherige Behandlung mit einer sublingualen Immuntherapie, epikutaner Immuntherapie oder oralen Immuntherapie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Beginn, Abbruch oder Anpassung des Dosierungsregimes der folgenden Medikamente in den letzten 8 Wochen vor der Baseline-Endoskopie: PPIs, Leukotrienantagonisten, nasale und/oder inhalative Corticosteroide.</p> <p>13. Behandlung mit systemischen immunsuppressiven/immunmodulierenden Arzneimitteln, einschließlich, aber nicht begrenzt auf systemische Corticosteroide, Mepolizumab, Omalizumab, Ciclosporine, Mycophenolat-Mofetil, Interferon-γ, Januskinase-Inhibitoren, Azathioprin und Methotrexat innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Einmalige Anwendung eines Corticosteroids als Teil der anästhesistischen Vorbereitung zur Durchführung einer Endoskopie ist erlaubt. <p>14. Behandlung mit einem Prüfpräparat in den letzten 2 Monaten oder innerhalb 5-mal der Halbwertszeit (falls bekannt) vor der Baseline-Visite (in Abhängigkeit davon, welcher Zeitraum länger war).</p> <p>15. Vorgeschichte von Blutgerinnungsstörungen oder Ösophagusvarizen, die, nach Beurteilung des Prüfarztes, die Patienten einem unnötigen Risiko für signifikante Komplikationen einer Endoskopie aussetzen.</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, Kokzidiomykose, Pneumocystose, Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion, oder ungewöhnlich häufige, rezidivierende oder verlängerte Infektionen (Hinweis auf kompromittiertes Immunsystem); beurteilt durch den Prüfarzt. Ein Tuberkulose-Test wird länderspezifisch 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) oder Nachweis von Hepatitis B oder Hepatitis C Antigenen.</p> <p>23. Aktuelle Behandlung einer hepatischen Erkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf akute oder chronische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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>24. Folgende Abweichungen der Laborwerte zum Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Neutrophile $\leq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ○ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <p>Falls anormale 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 Bedside-Schwartz Formel berechnet.</p> <p>25. Schwere Begleiterkrankungen, die nach Beurteilung des Prüfarztes die Beteiligung des Patienten an der Studie nachteilig beeinflussen. Beispiele umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf Patienten mit einer aktiven Malignität, 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. Patienten auf Dialyse), 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 endokrinologischen, gastrointestinalen, metabolischen, pulmonalen oder lymphatischen Erkrankungen. Die spezifischen Begründungen für den Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CRF).</p> <p>26. Vorgeschichte einer Malignität innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening.</p> <p>27. Vorgeschichte einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening, nach Beurteilung des Prüfarztes.</p> <p>28. Jeder andere medizinische oder psychologische Zustand (einschließlich relevanter anormaler Laborwerte beim Screening), der nach Beurteilung 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 beeinträchtigen könnte. Die spezifischen Begründungen für den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschluss von Patienten nach diesem Kriterium wurden in den Studienunterlagen festgehalten (Krankenakten, CFR).</p> <p>29. Familienmitglied des Patienten ist Teil des Prüfteams.</p> <p>30. Schwangere oder stillende Patientin, oder Patientinnen, die planen, schwanger zu werden.</p> <p>31. Gebärfähige Mädchen, 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. ○ Intrauterinpeessare/ Intrauterines System ○ Und/oder sexuelle Abstinenz <p>Eine sexuelle Abstinenz gilt nur als wirksam, wenn diese, definiert als heterosexueller Geschlechtsverkehr, 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. Periodische Abstinenz (Kalender, symptothermale Methode, Post-Ovulation-Methode), coitus interruptus, alleinige Verwendung von Spermiziden sowie die Laktations-Amenorrhoe-Methode (LAM) sind keine akzeptablen Methoden der Verhütung. Kondome für Frauen und Männer sollten nicht zusammen verwendet werden.</p> <p>32. Menstruierende Patienten, die den Vorkehrungen für gebärfähige Patienten nicht folgen.</p> <p>Bekannte systemische Überempfindlichkeit gegen Dupilumab oder gegen einen Bestandteil der Formulierung.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nordamerika (USA und Kanada) in 27 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienteil A - doppelblinde Behandlungsphase (16 Wochen):</p> <p>Injektion von Dupilumab subkutan (s. c.) in Abhängigkeit des Körpergewichts des Patienten.</p> <p><u>“Higher exposure” Dupilumab-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg zweiwöchentlich (Q2W) • ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg Q2W <p><u>„Lower exposure“ Dupilumab-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg vierwöchentlich (Q4W) • ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg Q4W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg Q2W

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten im „<i>Lower exposure</i>“ Dupilumab-Arm (Q4W) erhielten alternierend eine Placebo-Injektion, um die Injektionsfrequenz anzugleichen und die Verblindung aufrecht zu erhalten.</p> <p><u>Placebo-Arm:</u> Verabreichung einer s. c. Placebo-Injektion Q2W.</p> <p>Notfalltherapie: Falls medizinisch notwendig, konnte eine medikamentöse Notfalltherapie (TCS und/oder SCS) oder eine Ösophagusdilatation während der Studie angewendet werden.</p> <p>Studienteil B - erweiterte Behandlungsphase (36 Wochen): Injektion von Dupilumab s. c. in Abhängigkeit des Körpergewichts des Patienten.</p> <p><u>„Higher exposure“ Dupilumab-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 100 mg Q2W • ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 300 mg Q2W • ≥ 60 kg: 300 mg wöchentlich (QW) <p><u>„Lower exposure“ Dupilumab-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg Q4W • ≥ 15 kg bis < 30 kg: 300 mg Q4W • ≥ 30 kg bis < 60 kg: 200 mg Q2W • ≥ 60 kg: 300 mg Q2W <p>Patienten im „<i>Lower exposure</i>“ Dupilumab-Arm (Q4W) erhielten alternierend eine Placebo-Injektion, um die Injektionsfrequenz anzugleichen und die Verblindung aufrecht zu erhalten.</p> <p>Notfalltherapie: Falls medizinisch notwendig, konnte eine medikamentöse Notfalltherapie (TCS und/oder SCS) oder eine Ösophagusdilatation während der Studie angewendet werden.</p> <p>Studienteil C - offene Behandlungsphase (108 Wochen): Injektion von Dupilumab s. c. in Abhängigkeit des Körpergewichts des Patienten.</p> <p><u>„Higher exposure“ Dupilumab-Arm:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 5 kg bis < 15 kg: 200 mg Q3W • ≥ 15 kg bis < 30 kg: 200 mg Q2W • ≥ 30 kg bis < 40 kg: 300 mg Q2W • ≥ 40 kg: 300 mg QW <p>Notfalltherapie:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Falls medizinisch notwendig, kann eine medikamentöse Notfalltherapie (TCS und/oder SCS) oder eine Ösophagusdilatation während der Studie angewendet werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf zu Woche 16 <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 15 eos/hpf zu Woche 16 • Prozentuale Veränderung der Spitzenzahl der EOS zum Ausgangswert • Veränderung des <i>Grade-Scores</i> des EoE-Histologischen Scoring-Systems (EoE-HSS) zum Ausgangswert • Veränderung des <i>Stage-Scores</i> des EoE-HSS zum Ausgangswert • Veränderung des EoE-Endoskopischen-Referenz-Scores (EoE-EREFS) zum Ausgangswert • Veränderung der Typ-2-Inflammation-assoziierten Transkriptom-Signatur zum Ausgangswert • Veränderung des Anteils an Tagen mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen zum Ausgangswert, gemessen mittels EoE-<i>Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver version</i> (PESQ-C) für alle Patienten • Anzahl an EoE-Anzeichen freien Tagen während der 14 Tage vor Woche 16, gemessen mittels PESQ-C für alle Patienten • Veränderung an Segmenten innerhalb eines Tages (Nacht, Morgen, Nachmittag, Abend) mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen zum Ausgangswert, gemessen mittels PESQ-C • Veränderung des Anteils der Tage mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen zum Ausgangswert, gemessen mittels PESQ-P (Patienten Version; Patienten ≥ 8 bis < 12 Jahre) • Anzahl der symptomfreien Tage während der 14 Tage vor Woche 16, gemessen mittels PESQ-P • Veränderung des Anteils an Segmenten innerhalb eines Tages (Nacht, Morgen, Nachmittag, Abend) mit 1 oder mehr EoE-Anzeichen zum Ausgangswert, gemessen mittels PESQ-P • Veränderung des Scores des Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS)v2.0-Fragebogen (<i>Caregiver-Version</i>) zum Ausgangswert. • <i>Normalized Enrichment Score</i> (NES) für die relativen Veränderungen der mittels EoE-Diagnostik-Panel (EDP) gemessener Transkriptom-Signatur <p>NES für die relativen Veränderungen der Typ-2-Inflammation-assoziierten Transkriptom-Signatur</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 4, 03.08.2022</p> <ul style="list-style-type: none"> • Update der explorativen Zielsetzung und Endpunkte, welche die Auswirkungen der Dupilumab-Behandlung auf Veränderungen des Körpergewichts und der Körpergröße bewerten, zu sekundären Endpunkten während der erweiterten aktiven Behandlungsphase. <p>Amendment 3, 13.06.2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von sekundären Endpunkten zur Bewertung der Anzeichen-freien (PESQ-C) und symptomfreien (PESQ-P) Tage. <p>Amendment 2, 18.11.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Estimand für den primären Endpunkt hinzugefügt. <p>Amendment 1, 07.04.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEES-Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 16 hinzugefügt sowie dazugehörige sekundäre Endpunkte. • Update der PESQ-C und -P Fragebögen von exploratorischen Endpunkten zu sekundären Endpunkten. • Überarbeitung der EoE-EREFS-Prozedur, um zentralisierte Messung und Scoring zu erlauben. Video als präferierte Bildgebungsmethode wurde spezifiziert. • Endpunkte und Variablen für die Sequenzierung des Transkriptom und die Analyse der RNA-Expression der EoE und Typ-2-Inflammation wurden verdeutlicht. • Hinzufügen von Endpunkten zu Woche 52 für alle sekundären und explorativen Endpunkte (mit Ausnahme des PEESv2.0-Caregiverversion)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung von Studienteil A basiert auf dem Studienteil A der Phase-III-Studie EE-1774 mit Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE. Anhand der Vergleichbarkeit der Pathophysiologie sowie der erwarteten Vergleichbarkeit der histologischen Antworten von pädiatrischen Patienten mit erwachsenen und jugendlichen Patienten wurde ein ähnlicher Anteil von Respondern für die Berechnung der Studienpopulation angenommen.</p> <p>Für die Berechnung der Fallzahl der Studie EE-1877 wurde der Behandlungsunterschied der Jugendlichen aus der Studie EE-1774 berücksichtigt. Dieser betrug 36,5 % bei Patienten, die den Spitzenwert EOS von ≤ 6 eos/hpf nach 24 Wochen Behandlung erreichten.</p> <p>Es wird geschätzt, dass bei einer Gesamtzahl von 90 Patienten (30 Patienten im „Higher exposure“ Dupilumab-Arm, 30 Patienten im „Lower exposure“ Dupilumab-Arm und 30 Patienten im Placebo-Arm) die Studie eine Power von 95 % hat, um einen Behandlungsunterschied von 35,6 % im Anteil der histologischen Responder, die einen Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf zu Woche 16 haben, zu erzielen. Dabei wird angenommen, dass der Anteil für beide Dupilumab-Behandlungsgruppen bei 40,7 % und für Placebo bei 5,1 % liegt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es ist keine Zwischenanalyse geplant. Die primäre Analyse wird durchgeführt, wenn alle Patienten die 16-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase von Teil A beendet haben (Visite zu Woche 16 oder früher, für die Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen haben). Wenn diese Analyse durchgeführt wurde, gilt sie als finale Analyse der primären und sekundären Endpunkte zu Woche 16.</p> <p>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 • Schwere oder schwerwiegende allergische Reaktion mit Bezug zur Studienmedikation • Spezifische Arten von Leberfunktionsstörungen (z. B. Erfüllen des „Hy’s law“) • Patient oder der gesetzliche Vertreter entzieht die Zustimmung oder Einwilligung • Anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende systemische Reaktionen mit Bezug zur Studienmedikation • Diagnose einer malignen Erkrankung während der Studie • Opportunistische Infektionen, z. B. Tuberkulose und andere Infektionen, die auf einen immunmodulierenden Zustand hindeuten • Schwerwiegende anomale Laborparameter: Neutrophilenzahl $\leq 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	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.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Studienteil A:</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 und wurde stratifiziert nach dem Körpergewicht zu Baseline (≥ 5 kg bis < 15 kg, ≥ 15 kg bis < 30 kg, ≥ 30 kg bis < 60 kg).</p> <p>Studienteil B:</p> <p>Patienten, die in Studienteil A Placebo erhalten haben, wurden mittels IVRS/TWRS 1:1 in die Dupilumab-Studienarme randomisiert.</p> <p>Patienten, die in Studienteil A Dupilumab erhalten haben, behielten ihr Dosierungsschema bei.</p> <p>Studienteil C:</p> <p>Alle Patienten in Studienteil C erhalten dasselbe Dosierungsschema (<i>Higher Exposure</i>).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungsschema, das durch IVRS/IWRS dem zuständigen Studienapotheker (oder einem qualifizierten Vertreter) zur Verfügung gestellt wurde. Es wurden verblindete Medikamentenkits verwendet, die mit einem Nummerierungssystem kodiert waren.
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	
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?	Studienteil A und B a) Patienten waren verblindet b) Prüferärzte und Studienpersonal waren verblindet c) Prüferärzte und das Protokollteam, die die Zielgrößen beurteilen, waren verblindet Die Administration der Interventionen wurde von spezifisch ausge- wähltem Personal durchgeführt, welches nicht an den klinischen Beurteilungen und Prozeduren beteiligt ist. Für die primäre Analyse des Studienteils A wurde ausgewähltes Studienpersonal entblindet, während Studienteil B durchgeführt wurde. Dieses Personal stand nicht mehr in Kontakt mit dem Studienteam des laufenden Studienteils.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, wurden Placebo-Injektionen s. c. verabreicht, um so den Placebo-Studienarm als auch den Dupilumab-Studienarm mit niedriger Dupilumab- Verabreichungsfrequenz (<i>Lower Exposure</i>) an den Studienarm mit höherer Dupilumab-Verabreichungsfrequenz (<i>Higher Exposure</i>) anzugleichen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Efficacy Analysis Set: <u>Studienteil A</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wird das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) verwendet. Diese Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden.</p> <p><u>Studienteile B und C</u></p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wird das FAS verwendet. Diese Population beinhaltet alle Patienten, die die Studienintervention erhalten haben.</p> <p>Safety Analysis Set (SAF):</p> <p><u>Studienteil A:</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Die SAF wurde für die Sicherheits-Analysen und die Analysen der Verabreichung der Behandlung verwendet.</p> <p><u>Studienteil B:</u></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention in Teil B erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Die SAF wurde für die Sicherheits-Analysen und die Analysen der Verabreichung der Behandlung verwendet.</p> <p><u>Studienteil C:</u></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention in Teil B erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Die SAF wurde für die Sicherheits-Analysen und die Analysen der Verabreichung der Behandlung verwendet.</p> <p>Pharmakokinetik Analysis Set (PKAS):</p> <p>Alle behandelten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und mindestens eine valide Pharmakokinetik-Messung nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufwiesen.</p> <p>Anti-Drug-Antikörper (ADA) Analysis Set:</p> <p>Alle behandelten Patienten, die die Studienmedikation erhielten und mindestens ein valides ADA-Ergebnis im ADA-Assay nach Erhalt der ersten Studienmedikation aufwiesen.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts „Anteil der Patienten mit einem Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf zu Woche 16“ wird mittels Chochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode durchgeführt und nach den Stratifizierungsfaktoren adjustiert.</p> <p>Beim Einsatz einer Notfalltherapie wird der jeweilige Patient als Non-Responder gewertet. Patienten mit fehlenden Daten aufgrund von Studienabbruch oder anderen Gründen werden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund von COVID-19 werden mittels Multipler Imputation (MI) imputiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen bewerten alternative Methoden, um fehlende Daten zu imputieren. Für den primären Endpunkt beinhalten die Sensitivitätsanalysen unter anderem die Tipping-Point-Analyse und die <i>Worst Observation Carried Forward</i>-Methode (WOCF-MI).</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte aus Studienteil A und B:</p> <p><u>Binäre Endpunkte:</u></p> <p>Für binäre sekundäre Endpunkte werden dieselben Analysemethoden verwendet, wie für die primäre Wirksamkeitsanalyse. Auch mit fehlenden Daten wurde ähnlich verfahren.</p> <p><u>Stetige Endpunkte:</u></p> <p>Die stetigen sekundären Endpunkte werden mittels einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) durchgeführt. Hierbei werden die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsfaktoren und die relevante Baseline-Messung als Kovariaten im Model angenommen.</p> <p>Fehlende Daten nach Studienabbruch vor Woche 16 aufgrund von fehlender Effektivität sowie fehlende Werte zu Woche 16 werden mit Hilfe der WOCF-Methode imputiert. Andere fehlende Daten werden mittels MI-Methode imputiert. Bei Endpunkten, die nach Studienbeginn nur einmal erhoben werden, werden auch fehlende Daten aufgrund von COVID-19 imputiert.</p> <p>Um den Einsatz einer Notfalltherapie zu berücksichtigen, werden den Daten nach Start der Notfalltherapie, der schlechteste beobachtete Wert zugewiesen.</p> <p>Analyse sekundärer Endpunkte aus Studienteil C:</p> <p>Sekundäre Endpunkte aus Teil C werden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Alle erhobenen Daten, unabhängig von der Notfalltherapie, werden ohne Imputation ausgewertet.</p> <p>Multiplizität:</p> <p>Studienteil A besitzt ein unabhängiges zweiseitiges Signifikanzniveau mit $\alpha = 0,05$. Alle Vergleiche werden zu Placebo durchgeführt.</p> <p>Analyse der Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Die Sicherheitsendpunkte werden anhand der SAF mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (Jahre, $\geq 1 - < 6$, $\geq 6 - < 12$; $\geq 1 - < 8$, $\geq 8 - < 12$) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Krankheitsdauer der EoE (< 5, ≥ 5 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsklasse zu Baseline ($\geq 5 - < 15$ kg, $\geq 15 - < 30$ kg, $\geq 30 - < 60$ kg) • Vorherige TCS für EoE (ja, nein) • Vorherige TCS für EoE wirksam (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>Zusätzliche Subgruppen für den primären Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI-Kategorie • PPI-Therapie bei Randomisierung (ja, nein) • Vorherige Ösophagusdilatation (ja, nein) • Eliminationsdiät für EoE zum Zeitpunkt des Screenings (ja, nein) <p>Eliminationsdiät in der Vorgeschichte (ja, nein)</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Studienteil A:</p> <p><u>Lower Exposure Dupilumab</u></p> <p>a) 31 Patienten wurden randomisiert b) 33 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten c) 31 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Higher Exposure Dupilumab</u></p> <p>a) 37 Patienten wurden randomisiert b) 37 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten c) 37 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Placebo</u></p> <p>a) 34 Patienten wurden randomisiert b) 33 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten c) 34 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p>Studienteil B:</p> <p><u>Lower Exposure Dupilumab</u></p> <p>a) 29 Patienten wurden randomisiert b) 28 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten c) 29 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Higher Exposure Dupilumab</u></p> <p>a) 37 Patienten wurden randomisiert b) 36 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten c) 37 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt</p> <p><u>Placebo/Lower Exposure Dupilumab</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a) 14 Patienten wurden randomisiert b) 13 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten c) 14 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt <u>Placebo/Lower Exposure Dupilumab</u> a) 18 Patienten wurden randomisiert b) 17 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten c) 18 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt Studienteil C: Laufend.
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	Studienteil A: <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 01.09.2020 (Datum der Zustimmung des ersten Patienten) • Finale Analyse: 28.04.2022 (Datum der letzten Visite zu Woche 16) • Datenbankschluss: 06.05.2022 Studienteil B: <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 01.09.2020 (Datum der Zustimmung des ersten Patienten in Teil A) • Finale Analyse: 17.01.2023 (Datum der letzten Visite zu Woche 52) • Datenbankschluss: 07.09.2023 Studienteil C: <ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn: 01.09.2020 (Datum der Zustimmung des ersten Patienten in Teil A) • Studie laufend.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend. Studienteile A und B beendet, Studienteil C laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

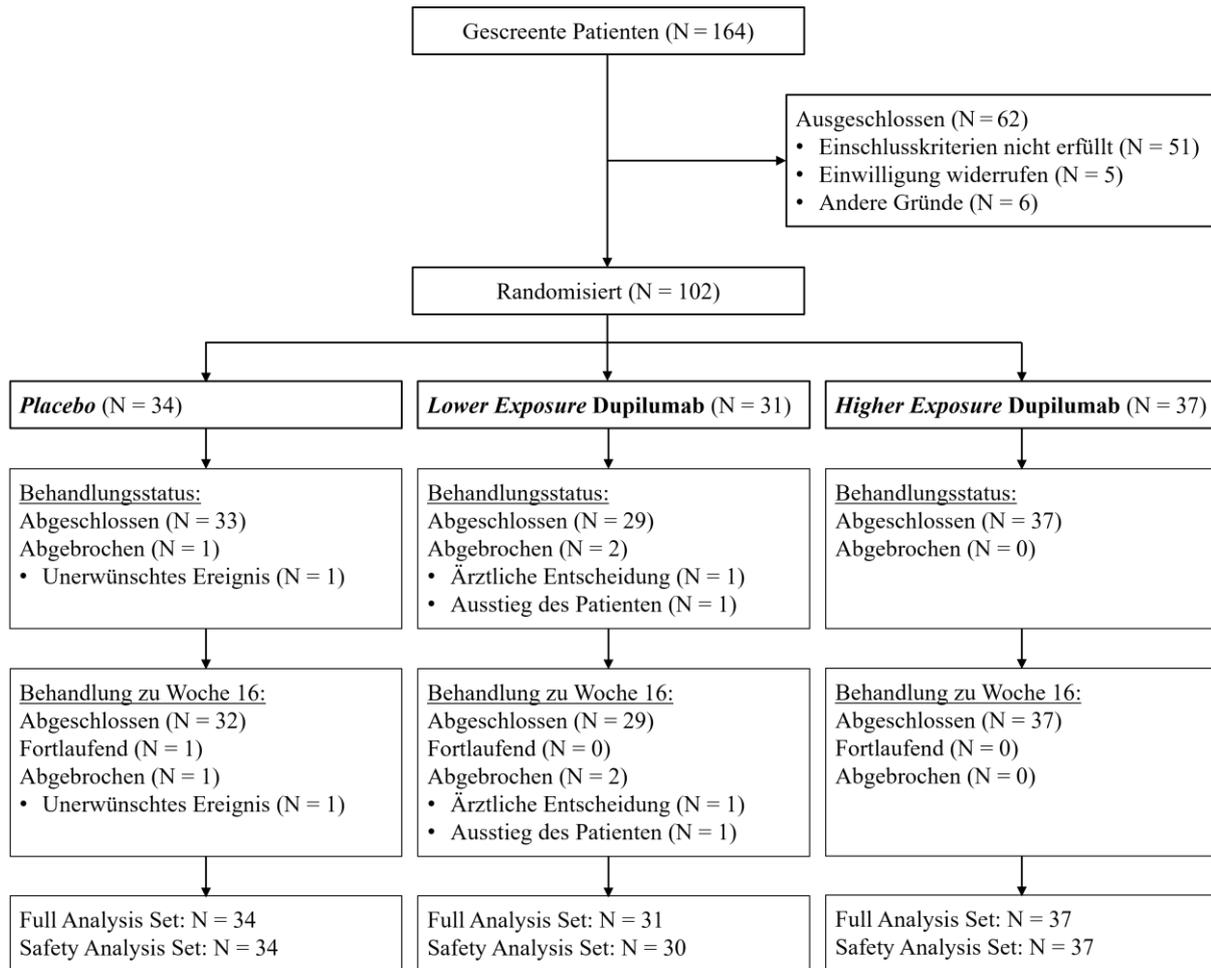


Abbildung 4-2: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1877 Teil A

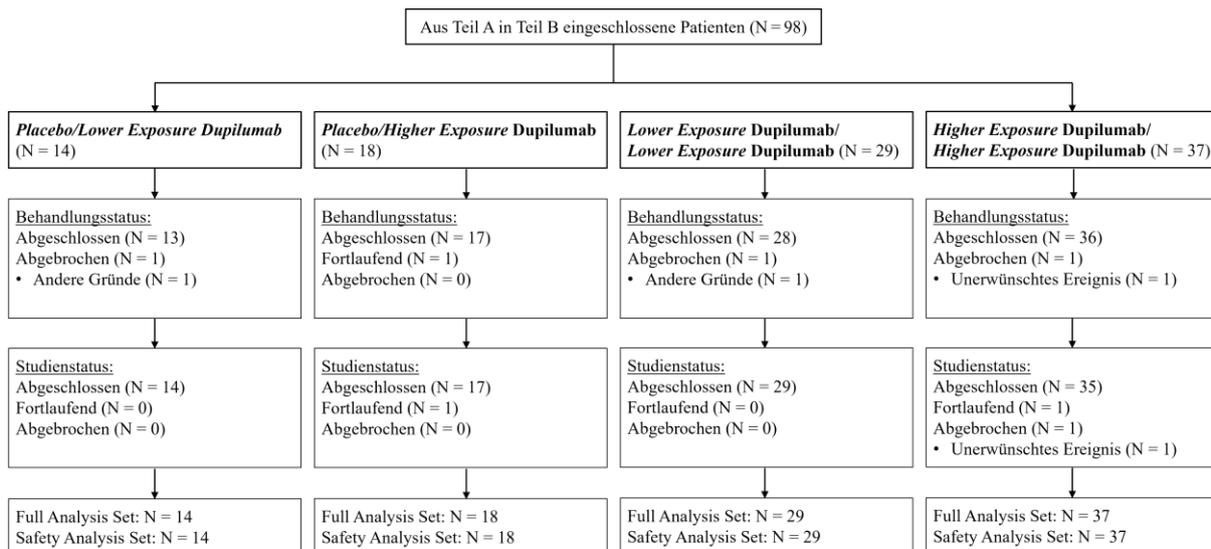


Abbildung 4-3: CONSORT-Flow-Chart für die Studie EE-1877 Teil B.

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 4-103 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EE-1877 Teil A

Studie: EE-1877 Teil A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients with Active 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-1877 Teil 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/IWRS.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Patienten waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)**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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Beurteilung histologischer Veränderungen anhand des EoE-HSS**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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Beurteilung endoskopischer Veränderungen anhand der Veränderung des EoE-EREFS**13. 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.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Caregiver (PESQ-C)**17. 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.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Pediatric EoE Sign/Symptom Questionnaire-Patient (PESQ-P)**21. 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.

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version (PEESSv2.0)**25. 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.

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

28. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Global Impression of Change Caregiver/Patient (GIC-C/-P)**29. 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.

30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

32. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Global Impression of Severity Caregiver/Patient (GIS-C/-P)**33. 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.

34. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

35. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

36. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil**37. 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.

38. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

39. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

40. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts für den Alters z-Score**41. 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.

42. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

43. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

44. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des BMI**45. 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.

46. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

47. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

48. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Pediatric EoE Impact Scale Caregiver/Patient (PEIS-C/-P)**49. 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.

50. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

51. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

52. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**53. 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.

54. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

55. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

56. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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:
