



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis,
≥ 12 Jahre, mind. 40 kg)

Vom 21. September 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	36
5.2	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	175
5.3	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	179

5.4	Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH.....	183
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	189
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)	200
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI e. V.)	211
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	221
D.	Anlagen	226
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	226
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	239

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Dupilumab u.a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Dupilumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 17. November 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag

umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ hat Dupilumab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) am 23. Januar 2023 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 17. November 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dupilumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 15. März 2023 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Dupilumab in den Anwendungsgebieten zur Behandlung des „Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre“, d.h. spätestens am 12. April 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. März 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik¹ gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen ist Budesonid, neben Dupilumab, explizit zugelassen. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit EoE sind außer Dupilumab bisher keine Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Abgesehen von einer endoskopischen Dilatation bei schweren, akuten Krankheitsfällen im Einzelfall, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Therapie regelhaft nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten.

Neben Dupilumab ist bisher nur Budesonid explizit für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen zugelassen. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren hingegen sind bisher, außer Dupilumab, keine Arzneimittel zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe, topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren, sind für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EoE nicht zugelassen.

Die Leitlinien^{2, 3, 4, 5} sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroide aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei

² Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358

³ Hirano I, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(5):416-423

⁴ Rank MA et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(5):424-440.e417

⁵ Madisch A, Koop H, Miehle S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die belastbarste Evidenz im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor.^{6, 7, 8, 9}

Neben Budesonid werden in den Leitlinien auch PPI empfohlen.^{30–33} Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE gibt es Evidenz u.a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen^{10, 11, 12} sowie einzelnen Studien^{13, 14, 15, 16}.

Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nicht Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht Ansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.

Jugendliche 12 bis < 18 Jahre

Bei Jugendlichen stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten^{34–44} Leitlinienempfehlungen^{30–33} sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Jugendliche steht, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine andere zugelassene Therapieoption zur Verfügung, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

⁶ Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs R D* 2018;18(4):259-269.

⁷ Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5)

⁸ Hao LX et al. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(4):251-260.

⁹ de Heer J, Miehlke S, et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion* 2020; 102: 377–385

¹⁰ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

¹¹ Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606.

¹² Rokkas T et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of eosinophilic esophagitis in adults and children *J Clin Gastroenterol* 2020

¹³ Gutierrez-Junquera C, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

¹⁴ Gómez-Torrijos, E et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43: 534-540

¹⁵ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

¹⁶ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018: 62: 704–710

Erwachsene

Mit Budesonid steht eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die als Teil des Therapiestandards für die Behandlung von Erwachsenen mit EoE angesehen wird. Sofern unter einer Behandlung mit Budesonid nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen keine Remission erreicht wurde, sollte laut Leitlinienempfehlungen die Therapie umgestellt werden. Demnach sollte ein Therapieversuch mit PPI unternommen werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann durch eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI eine Remission erreicht werden. Insgesamt stellen die Behandlung mit Budesonid sowie die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI bei Erwachsenen zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Dabei kommt die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die (relevante) Patientengruppe infrage, die durch eine Behandlung mit Budesonid allein keine zufriedenstellende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht hat. Sofern eine Behandlung mit Budesonid als einzige Therapie der EoE zu keiner Remission führt oder Budesonid aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, sollte eine Therapie mit PPI unternommen werden. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz von PPI gegenüber Budesonid regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, der zugrundeliegenden evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ und unter Berücksichtigung der Erfahrung aus der klinischen Praxis in der Versorgung von Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt.

Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.

Sofern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch solche Patienten umfasst sein sollen, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, oder auch welche, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, so ist davon auszugehen, dass bei diesen Personen eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.

Sofern die Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.

Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhaften Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.

Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z.B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage.

Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Jugendliche ab 12 Jahren sowie Erwachsene mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt, wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei stellten Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mögliche Komparatoren dar, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Budesonid ist für die Behandlung der EoE bei Erwachsenen zugelassen, nicht jedoch bei Minderjährigen. Zur Anwendung von PPI bei der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis besteht bisher keine Zulassung. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Demzufolge wurde kurz nach Verfahrensstart im April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Es wurden zwei Patientenpopulationen berücksichtigt: a) Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch in Frage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben mit der Benennung von Budesonid als zweckmäßige Vergleichstherapie und b) Erwachsene und Jugendliche mit EoE, für die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht in Betracht kommt, für die als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care bestimmt wurde.

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) im Juli 2023 wurde die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung geändert, sodass bei Vorliegen der in § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV genannten Voraussetzungen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise wieder bestimmt werden kann. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der Gesetzesänderung angezeigt.

Zusammenfassend sieht der G-BA als sachgerecht an, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. In der vorliegenden Indikation wird für die Gesamtpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) benannt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Vorgelegte Studie EE-1774

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) wurde die mehrteilige Studie EE-1774 vorgelegt. Die beiden Studienteile A und B haben ein ähnliches randomisiertes, kontrolliertes, doppelblindes Studiendesign und wurden parallel durchgeführt. Studienteil C ist eine offene Verlängerungsstudie im Anschluss an Studienteile A oder B, in der nur Dupilumab für 28 Wochen verabreicht wurde. Studienteil C ist für die frühe Nutzenbewertung nicht relevant.

Es wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren eingeschlossen, bei denen eine EoE mittels Ösophagusbiopsie mit einem Spitzenwert an intraepithelialen Eosinophilen von ≥ 15 eos/hpf¹⁷ in mindestens 2 von 3 Ösophagusregionen diagnostiziert wurde. Zudem mussten Schluckbeschwerden an mindestens 4 Episoden in den letzten 2 Wochen vor Baseline und ein Wert im DSQ¹⁸-Score von ≥ 10 vorliegen. Weiteres Einschlusskriterium war das Versagen auf eine vorherige 8-wöchige Therapie mit Hochdosis-PPI, die vor der Biopsie erfolgt sein musste. Sofern in der Vergangenheit keine Hochdosis-PPI-Therapie verabreicht wurde, mussten die Teilnehmer eine solche Therapie während der 12-wöchigen Screeningphase und vor der Ösophagusbiopsie zu Baseline nachholen.

Gemäß Ausschusskriterien durften keine Patientinnen oder Patienten an der Studie teilnehmen, die in den letzten 8 Wochen vor Baseline orale topische Kortikosteroide, darunter auch Budesonid oder Fluticason, erhielten.

Während der doppelblinden kontrollierten Phase erhielten die Erwachsenen und Jugendlichen in der Studie entweder Dupilumab oder Placebo für eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. In Studienteil A wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme 300 mg Dupilumab versus Placebo jeweils einmal wöchentlich randomisiert. In Studienteil B wurde, neben den Behandlungsarmen Dupilumab versus Placebo wie in Teil A, noch ein zusätzlicher Behandlungsarm mit 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen untersucht, der aber nicht der Fachinformation entspricht und daher nicht relevant ist. Im Anschluss an die Behandlungsphase wurden die Teilnehmer für einen Zeitraum von 12 Wochen nachbeobachtet.

In der Studie wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht, darunter die Ko-primären Endpunkte „Anteil an Patienten mit einem Spitzenwert von ≤ 6 eos/hpf“ sowie „Veränderung des DSQ-Scores“.

Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung

Die eingeschlossenen Erwachsenen und Jugendlichen wurden im Interventionsarm mit Dupilumab behandelt, während sie im Vergleichsarm Placebo erhielten. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen für bestimmte Patientinnen und Patienten möglich. So war als Hintergrundtherapie in beiden Armen erlaubt, dass die Teilnehmer, die während des Screenings mit Hochdosis-PPI, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrienantagonisten als stabiles Therapieregime behandelt wurden, diese Therapie während der gesamten Studiendauer unverändert fortsetzten. Eine regelhafte Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten war nicht vorgesehen. 69 % Patientinnen und Patienten bekamen während des Screenings eine

¹⁷ eos/hpf: Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld

¹⁸ DSQ: Dysphagia-Symptom-Questionnaire

Hochdosis-PPI-Therapie, die sie für den gesamten Zeitraum der Studie fortführen mussten. In der Folge hatten 31 % keinen Zugang zu PPI.

Eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS), darunter auch Budesonid, war in den letzten 8 Wochen vor Baseline sowie während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen konnte eine Notfalltherapie eingeleitet werden, die aus systemischen Kortikosteroiden, TCS oder Ösophagusdilatationen bestand.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt. Hierbei wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten. Laut Leitlinien werden zur Behandlung der EoE neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Allerdings sollte in der Regel die Wirksamkeit der Therapie nach 6 oder 8 bis 12 Wochen wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen wird empfohlen, die Therapie zu wechseln. Demnach sollte bei Patientinnen und Patienten, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. In jedem Fall ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Demzufolge wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Patienten zur Verfügung stand und die Tatsache, dass die Teilnehmer, die in der Screeningphase auf PPI versagt hatten, ihre PPI-Therapie während der gesamten Studie unverändert fortsetzten mussten, als nicht sachgerecht erachtet.

Fazit Studie EE-1774

In der Gesamtschau ist die Studie EE-1774 nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI. Aufgrund der fraglichen Therapie im Vergleichsarm, die nicht erlaubte, dass allen Patienten Budesonid regelhaft zur Verfügung steht und in Anbetracht der durchgeführten Hochdosis-PPI Therapie während der gesamten Studiendauer, ohne dass uneingeschränkt Anpassungen in der medikamentösen Therapie zur Behandlung der EoE möglich waren, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab in einem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EE-1774 vor. In den Teilen A und B der Studie wurde Dupilumab gegenüber Placebo bei Erwachsenen und Jugendlichen verglichen, die zuvor auf eine Therapie mit Hochdosis-PPI versagt hatten. Es war nicht erlaubt, dass allen Patienten Budesonid regelhaft zur Verfügung steht. Zudem mussten die Teilnehmer, die im Screening auf PPI versagt hatten, ihre PPI-Hochdosistherapie während der gesamten Studie unverändert fortsetzten. Die übrigen Teilnehmer hatten keinen Zugang zu PPI. Das Vorgehen in der Studie entspricht weder der zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch den Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der EoE.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung der Krankheitsdefinition ist von einer potenziell abweichenden Prävalenzrate auszugehen. Zum einen schränkt der pharmazeutische Unternehmer für das Kriterium eines unzureichenden Ansprechens im Rahmen einer konventionellen medikamentösen Therapie auf zwei anstatt mindestens einer Wirkstoffklasse(n) ein. Zum anderen ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum unzureichenden Ansprechen auf die aktuelle Versorgungssituation fraglich.¹⁹

Dennoch berücksichtigt der G-BA trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch

¹⁹ Dossierbewertung des IQWiG Dupilumab, eosinophile Ösophagitis vom 28.06.2023 (A23-23)

wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Budesonid

Budesonid ist nur für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren zugelassen. Für die Berechnung der Therapiekosten bei Jugendlichen ab 12 Jahren werden die empfohlenen Dosierungen gemäß europäischer Leitlinie²⁰ berücksichtigt. Demnach beträgt die empfohlene tägliche Dosis für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren 1 mg Budesonid.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Für PPI besteht keine Zulassung zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit EoE. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung von PPI zur Behandlung der EoE legt der G-BA die evidenzbasierten Empfehlungen der europäischen²¹ sowie der deutschen Leitlinie²² zugrunde, aus denen sich Dosierungsangaben für den Einsatz von Omeprazol, Esoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Lansoprazol bei Erwachsenen und Minderjährigen ableiten lassen^{23, 24, 25, 26, 27}.

Es wurden keine einschlägigen Studien zur Anwendung von Dexlansoprazol bei EoE identifiziert. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Kosten für Dexlansoprazol verzichtet.

Grundsätzlich werden für die Kostendarstellung als Dauertherapie die Empfehlungen bezüglich einer remissionserhaltenden Therapie zugrunde gelegt, die sich auf die einmal tägliche Gabe von PPI als Standarddosierungen beziehen und i.d.R. unter der Dosierung einer Induktionstherapie liegen. Unter Angaben einer Spanne werden die in den Studien unterschiedlich getesteten Dosierungen berücksichtigt.

Die Dosierungen bei Jugendlichen ab 12 Jahren²⁸ liegen innerhalb der berücksichtigten Spanne.^{21–27}

²⁰ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358; *Supplementary Material: table 6*; <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1177%2F2050640616689525&file=ueg2bf00698-sup-0001.pdf> [Zugriff am 07.09.2023]

²¹ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358

²² Madisch A, Koop H, Miehlke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

²³ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016; 14: 13–22

²⁴ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. Aliment Pharmacol Ther 2020; 52: 798–807

²⁵ Gutierrez-Junquera C, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62:704–710

²⁶ Gómez-Torrijos, E et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. Aliment Pharmacol Ther 2016, 43: 534-540

²⁷ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. Frontiers in Pediatrics 2018: 62: 704–710

²⁸ i.d.R. 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht einmal täglich; Dosis soll jedoch die Standarddosis (40 mg Omeprazol, 40 mg Esomeprazol, 40 mg Pantoprazol, 20 mg Rabeprazol, 30 mg Lansoprazol, je einmal täglich) nicht überschreiten

Auf die Darstellung der Kosten einer zeitlich begrenzten Induktionstherapie bzw. Hochdosis-PPI-Therapie, die der doppelten Standarddosierung (zweimal täglicher Gabe) entspricht, wird verzichtet.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)				
Budesonid	kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365,0
Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)				
Budesonid	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Omeprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Esomeprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Pantoprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Rabeprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Lansoprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)					
Budesonid	0,5 mg – 1 mg	1 mg – 2 mg	2 x 0,5 mg – 2 x 1 mg	365,0	730 x 0,5 mg – 730 x 1 mg
Omeprazol	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 20 mg – 365 x 40 mg
Esomeprazol	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 20 mg – 365 x 40 mg
Pantoprazol	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 20 mg – 365 x 40 mg
Rabeprazol	10 mg – 20 mg	10 mg – 20 mg	1 x 10 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 20 mg
Lansoprazol	15 mg – 30 mg	15 mg – 30 mg	1 x 15 mg – 1 x 30 mg	365,0	365 x 15 mg – 365 x 30 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 990,65 €	2,00 €	385,05 €	3 603,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid 0,5 mg	100 SMT	448,26 €	2,00 €	158,18 €	288,08 €
Budesonid 1 mg	100 SMT	549,82 €	2,00 €	51,11 €	496,71 €
Esomeprazol 20 mg ²⁹	90 HKM	19,67 €	2,00 €	0,66 €	17,01 €
Esomeprazol 40 mg ²⁹	90 HKM	23,81 €	2,00 €	0,99 €	20,82 €
Lansoprazol 15 mg ²⁹	98 KMR	20,49 €	2,00 €	0,73 €	17,76 €

²⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lansoprazol 30 mg ²⁹	98 KMR	24,49 €	2,00 €	1,04 €	21,45 €
Omeprazol 20 mg ²⁹	100 HKM	22,22 €	2,00 €	0,86 €	19,36 €
Omeprazol 40 mg ²⁹	100 HKM	26,47 €	2,00 €	1,20 €	23,27 €
Pantoprazol 20 mg ²⁹	100 TMR	20,69 €	2,00 €	0,74 €	17,95 €
Pantoprazol 40 mg ²⁹	100 TMR	25,37 €	2,00 €	1,11 €	22,26 €
Rabeprazol 10 mg ²⁹	98 TMR	20,49 €	2,00 €	0,73 €	17,76 €
Rabeprazol 20 mg ²⁹	98 TMR	23,91 €	2,00 €	1,00 €	20,91 €

Abkürzungen: HVW = Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; HKM = Magensaftresistente Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; KMR = Kapseln magensaftresistent; SMT = Schmelztabletten; TMR = Tabletten magensaftresistent;

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2023 5. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, mind. 40 kg)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 05.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab in der Fassung des Beschlusses vom 06. Oktober 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dupilumab

Beschluss vom: 21. September 2023
In Kraft getreten am: 21. September 2023
BAnz AT 18.10.2023 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2023):

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

ca. 3 900 und 4 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	31 291,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Budesonid	2 102,98 € - 3 625,98 €
Protonenpumpeninhibitoren	
Omeprazol	70,66 € - 84,94 €
Esomeprazol	68,99 € - 84,44 €
Pantoprazol	65,52 € - 81,25 €
Rabeprazol	66,15 € - 77,88 €
Lansoprazol	66,15 € - 79,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 18. Oktober 2023
BAnz AT 18.10.2023 B2
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dupilumab
(neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, \geq 12 Jahre, mind. 40 kg)**

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. September 2023 (BAnz AT 05.10.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab in der Fassung des Beschlusses vom 6. Oktober 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dupilumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2023):

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

– Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

ca. 3 900 und 4 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	31 291,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Budesonid	2 102,98 € – 3 625,98 €
Protonenpumpeninhibitoren	
Omeprazol	70,66 € – 84,94 €
Esomeprazol	68,99 € – 84,44 €
Pantoprazol	65,52 € – 81,25 €
Rabeprazol	66,15 € – 77,88 €
Lansoprazol	66,15 € – 79,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

- kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.



Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. März 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre,



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, mind. 40 kg)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dupilumab
- **Handelsname:** Dupixent
- **Therapeutisches Gebiet:** Eosinophile Ösophagitis (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2023
- **Beschlussfassung:** Ende September 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-917)

Modul 1

(PDF 456,41 kB)

Modul 2

(PDF 351,44 kB)

Modul 3H

(PDF 1,11 MB)

Modul 4H

(PDF 14,39 MB)

Modul 4H Anhang 4G

(PDF 368,18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,71 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/945/>

03.07.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent))

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die für eine Behandlung mit Budenosid noch in Frage kommen, weil sie noch kein Budenosid bekommen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- Budenosid

b) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- Best Supportive Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: April 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 604,63 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 158,08 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2023
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2023-04-01-D-917*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.08.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre,
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dupilumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	24.07.2023
Pfizer Pharma GmbH	19.07.2023
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	20.07.2023
Dr. Falk Pharma GmbH	21.07.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.07.2023
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI e. V.)	24.07.2023
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) und die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)	24.07.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Azabdaftari	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Heimann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kurucz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Barz	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Hr. Cöster	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Kulchytska	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Weller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Falk Pharma GmbH						
Fr. Heidenblut	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Hohmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI e. V.)						
Fr. Dr. Reese	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Fr. Prof Dr. Worm	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) und die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)						
Fr. PD Dr. von Arnim	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Madisch	nein	ja	ja	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	24.07.2023
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).“ Vorgangsnummer: 2023-04-01-D-917 IQWiG-Bericht Nr. 1587, Projekt A23-23, Version 1.0 vom 28.06.2023
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 29. März 2023 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet [1]:</p> <p><i>„Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).“</i></p> <p>Das Verfahren startete am 01. April 2023. Basierend auf den Ergebnissen der Studie EE-1774 hat Sanofi im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dupilumab gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 13. Mai 2022 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die gesamte Zielpopulation abgeleitet.</p> <p>In der am 03. Juli 2023 veröffentlichten Nutzenbewertung A23-23 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet seien [2]. Grund für diese Einschätzung ist insbesondere eine Änderung der zVT nach Einreichung des Dossiers. In Folge sieht das IQWiG den Zusatznutzen für Dupilumab als nicht belegt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme befasst sich im allgemeinen Teil mit der zVT im Anwendungsgebiet, die in der Studie EE-1774 adäquat umgesetzt ist, und dem Zusatznutzen für Dupilumab. Im 2. Teil nimmt Sanofi zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spezifische Aspekte zur Umsetzung der zVT in der Studie EE-1774 2. Ergebnisse der Studie EE-1774 für die Gesamtpopulationen und zwei ergänzende Sensitivitätsanalysen nach Vortherapie der Patienten 3. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 	
<p>Position von Sanofi</p> <p>Sanofi stimmt mit der Bewertung des IQWiG nicht überein und ist der Meinung, dass die vorgelegte Evidenz der Phase-3-RCT EE-1774 berücksichtigt und für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Dupilumab für die gesamte Zielpopulation anerkannt werden sollte. Dabei sind aus Sicht von Sanofi insbesondere die folgenden Aspekte maßgeblich:</p> <p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Im Beratungsgespräch am 13. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-054) bestimmte der G-BA als zVT für Dupilumab eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, wobei Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als mögliche Komparatoren in Frage kommen [3].</p> <p>Vor dem Hintergrund der insgesamt sehr limitierten Evidenz zur Behandlung der EoE werden bisher topische Kortikosteroide (TCS) sowie PPI von der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) mit Stand März 2023 sowie der europäischen EUREOS-Leitlinie empfohlen [4, 5]. In der EU ist zur Behandlung der EoE lediglich Budesonid als Schmelztablette (Jorveza®) für Erwachsene ≥ 18 Jahre zugelassen [6]. Eine bevorzugte Empfehlung für Budesonid gegenüber anderen TCS wie bspw. Fluticason findet sich in der deutschen Leitlinie allerdings nicht [4]. Budesonid und Fluticason stellen dabei nachweislich gleichermaßen wirksame und sichere Therapieoptionen zur Behandlung der EoE-Patienten dar [7].</p> <p>Weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapien wie systemische Kortikosteroide (SCS), Eliminationsdiäten oder Ösophagusdilatationen kommen aufgrund ihrer teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und schlechten Therapieadhärenz zwar in Einzelfällen, bspw. als Notfalltherapie, jedoch nicht regelhaft in Betracht [4, 5].</p> <p>Zusammenfassend gelten PPI und TCS unabhängig vom Zulassungsstatus als Therapiestandard im Anwendungsgebiet EoE.</p> <p>Nach Auffassung von Sanofi – und wie im Beratungsgespräch am 13.Mai vom G-BA definiert – ist die zVT für Dupilumab in der vorliegenden Indikation eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit TCS und PPI als mögliche Komparatoren [3]. Diese zVT entspricht dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse und spiegelt die Versorgungsrealität der Patienten wider. Die zVT wurde in der Studie EE-1774 adäquat umgesetzt, sodass die Studie zur Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens von Dupilumab geeignet ist (siehe erster Punkt der</p>	<p>allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. <p>zu 1. Für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen ist Budesonid, neben Dupilumab, explizit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten und Modul 4H des Nutzendossiers).</p> <p>Laut Nutzenbewertung des IQWiG wurde die zVT am 13. April 2023 und damit zwei Wochen nach Einreichung des Dossiers durch Sanofi am 29. März 2023 wie folgt vom G-BA angepasst [2]:</p> <p>1) Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch in Frage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Budesonid <p>2) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Best Supportive Care</i> (BSC) <p>Dabei kann laut Erläuterungen des G-BA im Rahmen der BSC-Therapie die symptomatische Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen mit PPI angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass – sofern angezeigt – eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt eingesetzt wird und Eliminations- bzw. Vermeidungsdiäten fortgeführt werden, sofern damit eine Symptomreduktion erzielt wurde. Da sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Festlegungen trifft, in der Zwischenzeit nach Kenntnis von Sanofi nicht maßgeblich geändert hat, ist davon auszugehen, dass es sich um eine temporäre, formale Änderung handelt, die durch Inkrafttreten des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetzes</p>	<p>zugelassen. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit EoE sind außer Dupilumab bisher keine Arzneimittel zugelassen.</p> <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>zu 2. Abgesehen von einer endoskopischen Dilatation bei schweren, akuten Krankheitsfällen im Einzelfall, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Therapie regelhaft nicht in Betracht.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Versorgungsverbesserungsgesetzes (ALBVVG) wieder aufgehoben wird.</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Änderung der zVT nicht sachgerecht. Dies ist hauptsächlich darin begründet, dass</p> <p>a) alle Patienten, die mit konventioneller medikamentöser Therapie (PPI und TCS) unzureichend therapiert sind oder für die eine solche Therapie nicht infrage kommt, vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst sind, weshalb eine Aufteilung der Zielpopulation nach Vortherapie nicht nachvollziehbar ist,</p> <p>b) die Einschränkung der als Komparator infrage kommenden TCS auf Budesonid nicht den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wiedergibt, sondern TCS (Budesonid und Fluticason) unabhängig vom Zulassungsstatus empfohlen werden,</p> <p>c) die erläuterte BSC-Therapie keine zweckmäßige Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet darstellt.</p> <p><u>Zu a) Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab, die mit konventioneller medikamentöser Therapie (PPI und TCS) unzureichend therapiert sind oder dafür nicht geeignet sind</u></p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab bezieht sich speziell auf Patienten, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt [1]. Die Fachinformation verweist</p>	<p>Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten.</p> <p>Neben Dupilumab ist bisher nur Budesonid explizit für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen zugelassen. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren hingegen sind bisher, außer Dupilumab, keine Arzneimittel zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe, topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren, sind für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EoE nicht zugelassen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinsichtlich der Definition konventioneller medikamentöser Therapien auf die Vortherapien der Patienten in der zulassungsbe gründenden Studie EE-1774 [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle eingeschlossenen Patienten mussten mit konventioneller medikamentöser Therapie (PPI) therapiert worden sein und darauf versagt haben. • Die Mehrheit der Patienten (74 %) war vor Aufnahme in die Studie ebenfalls mit konventioneller medikamentöser Therapie (orale TCS) behandelt worden. <p>Auch die deutsche S2k-Leitlinie und die EUREOS-Leitlinie fassen unter konventioneller medikamentöser Therapie TCS und PPI zusammen [4, 5]. In der Erläuterung zur geänderten zVT wird ebenfalls darauf verwiesen, dass unter konventioneller medikamentöser Therapie laut S2k-Leitlinie</p>	<p>Die Leitlinien^{30, 31, 32, 33} sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroide aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die belastbarste Evidenz im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor.^{34, 35, 36, 37}</p> <p>Neben Budesonid werden in den Leitlinien auch PPI empfohlen.³⁰⁻³³ Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE gibt es Evidenz u.a.</p>

³⁰ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358

³¹ Hirano I, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(5):416-423

³² Rank MA et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(5):424-440.e417

³³ Madisch A, Koop H, Miehlke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

³⁴ Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Drugs R D 2018;18(4):259-269.

³⁵ Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. Pediatrics 2020;146(5)

³⁶ Hao LX et al. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. Gastroenterol Hepatol 2021;44(4):251-260.

³⁷ de Heer J, Miehlke S, et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. Digestion 2020; 102: 377–385

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>TCS und PPI zusammengefasst werden (siehe S. 1.6 der Nutzenbewertung) [2].</p> <p>Daneben bestätigt auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Human Medicinal Products, CHMP</i>) der EMA in seinem Bewertungsbericht für Dupilumab, dass die konventionelle medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE typischerweise PPI und Kortikosteroide (SCS oder TCS) umfasst [8]. Der englische Wortlaut des bei der EMA zugelassenen Anwendungsgebiets bestätigt diese Aussage, da hier PPI und TCS als konventionelle medikamentöse Therapie umfasst sein können („<i>Dupixent is indicated for the treatment of eosinophilic esophagitis in adults and adolescents [...], who are inadequately controlled by, are intolerant to, or who are not candidates for conventional medicinal therapy</i>“ [8]).</p> <p>Nicht zuletzt ist auch in der klinischen Praxis zu erwarten, dass Dupilumab bei Patienten eingesetzt wird, bei denen die konventionelle</p>	<p>aus systematischen Reviews und Metaanalysen^{38, 39, 40} sowie einzelnen Studien^{41, 42, 43, 44}.</p> <p>Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nicht Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht Ansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann</p>

³⁸ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

³⁹ Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606.

⁴⁰ Rokkas T et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of eosinophilic esophagitis in adults and children *J Clin Gastroenterol* 2020

⁴¹ Gutiérrez-Junquera C, et al. High relevance of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

⁴² Gómez-Torrijos, E et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43: 534-540

⁴³ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

⁴⁴ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018: 62: 704–710

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medikamentöse Therapie (PPI und TCS) zur Behandlung der EoE bereits ausgeschöpft ist.</p> <p>Zusammenfassend sind alle Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab durch die konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert oder kommen dafür nicht infrage, weshalb die Aufteilung des Patientenkollektivs aus Sicht von Sanofi nicht sachgerecht ist.</p> <p><u>Zu b) Laut aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse können TCS unabhängig vom Zulassungsstatus zweckmäßig sein</u></p> <p>Die deutsche S2k-Leitlinie und die europäische EUREOS-Leitlinie empfehlen neben PPI zur Behandlung der EoE übereinstimmend TCS, und zwar ohne bevorzugte Empfehlung eines bestimmten Wirkstoffs [4, 5]. Im Rahmen der zuletzt am 13. April 2023 geänderten zVT für Dupilumab werden TCS dagegen auf Budesonid eingeschränkt. Aus Sicht von Sanofi stellt neben Budesonid jedoch u. a. auch Fluticason eine geeignete Therapieoption dar, da beide Wirkstoffe, gemessen an der klinischen und histologischen Ansprechrate bei EoE-Patienten, gleichermaßen wirksam und sicher zur Behandlung der EoE sind [7].</p> <p>Auch die von Leitlinien empfohlenen PPI sind nicht zur Behandlung der EoE zugelassen [4, 5], werden jedoch regelhaft zur Behandlung der EoE-Patienten angewandt.</p> <p>Insgesamt ist die einzige zugelassene Therapieoption mit Budesonid somit für das vorliegende Anwendungsgebiet aus medizinischer Sicht</p>	<p>eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.</p> <p><u>Jugendliche 12 bis < 18 Jahre</u></p> <p>Bei Jugendlichen stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Jugendliche steht, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine andere zugelassene Therapieoption zur Verfügung, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>Mit Budesonid steht eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die als Teil des Therapiestandards für die Behandlung von Erwachsenen mit EoE angesehen wird. Sofern unter einer Behandlung mit Budesonid nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen keine Remission erreicht wurde, sollte laut Leitlinienempfehlungen die Therapie umgestellt werden. Demnach sollte ein Therapieversuch mit PPI unternommen werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann durch eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI eine Remission erreicht werden. Insgesamt stellen die Behandlung mit</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht ausreichend, sodass die zulassungsüberschreitende Anwendung anderer Arzneimittel wie bspw. PPI und Fluticason zur effektiven Therapie der Patienten erforderlich ist und im Praxisalltag bereits regelhaft angewandt wird.</p> <p>In den Erläuterungen zur Änderung der zVT verweist der G-BA auf das BSG-Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R), laut dem Arzneimittel ohne explizite Zulassung im Anwendungsgebiet grundsätzlich nicht als zVT im engeren Sinne in Betracht kommen [9].</p> <p>Laut Art. 6 des am 07. Juli 2023 vom Bundesrat gebilligten Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfung- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) können Off-Label-Therapien jedoch als zVT bestimmt werden, wenn diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder in der Versorgung als Therapiestandard bzw. Teil des Therapiestandards gelten und den bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen sind [10].</p> <p>Da PPI und TCS von den relevanten Leitlinien empfohlen werden, nach ärztlichem Ermessen und gemäß des aktuellen Therapiestandards eingesetzt werden und dabei unabhängig vom Zulassungsstatus kein Arzneimittel gegenüber anderen zu bevorzugen ist, ist die zVT aus Sicht von Sanofi eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.</p> <p><u>Zu c) BSC ist keine zweckmäßige Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet</u></p> <p>Die EoE ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung mit einem progredienten Verlauf, d. h. eine unzureichende, lediglich</p>	<p>Budesonid sowie die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI bei Erwachsenen zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Dabei kommt die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die (relevante) Patientengruppe infrage, die durch eine Behandlung mit Budesonid allein keine zufriedenstellende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht hat. Sofern eine Behandlung mit Budesonid als einzige Therapie der EoE zu keiner Remission führt oder Budesonid aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, sollte eine Therapie mit PPI unternommen werden. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz von PPI gegenüber Budesonid regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, der zugrundeliegenden evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ und unter Berücksichtigung der Erfahrung aus der klinischen Praxis in der Versorgung von Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomatische Behandlung der Patienten trägt zum Fortschreiten der Erkrankung maßgeblich bei [4, 11].</p> <p>Die deutsche S2k-Leitlinie und die europäische EUREOS-Leitlinie empfehlen zur Behandlung der EoE übereinstimmend TCS und Hochdosis-PPI zur Remissionsinduktion [4, 5]. Die Therapieentscheidung sollte im Ermessen des Arztes liegen.</p> <p>Bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab ist die EoE aktiv, d. h. es bestehen teils schwerwiegende Symptome wie Dysphagie und Bolusimpaktionen, die den Alltag und die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen [4]. Zudem weisen Patienten mit aktiver EoE endoskopisch sichtbare Veränderungen und histologische Auffälligkeiten im Ösophagusepithel auf. Diese Patienten bedürfen einer möglichst gezielten Therapie, die primär die zugrundeliegende Inflammation des Ösophagus adressiert und gleichzeitig die Symptome lindert [12].</p> <p>Mit PPI und TCS stehen geeignete Therapieoptionen zur Verfügung, die die Inflammation des Ösophagus gezielt adressieren. Eine rein supportive Behandlung der Patienten (BSC), die zur Linderung der Symptome und der Verbesserung der Lebensqualität dient, obwohl zunächst die Behandlung mit PPI und TCS indiziert ist, entspricht demnach auch bei den vortherapierten Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab nicht dem aktuellen Behandlungsstandard und wäre somit nicht adäquat und könnte sogar eine Untertherapie der Patienten zur Folge haben.</p>	<p>Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.</p> <p>Sofern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch solche Patienten umfasst sein sollen, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, oder auch welche, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, so ist davon auszugehen, dass bei diesen Personen eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.</p> <p>Sofern die Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhaften Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</p> <p>Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z.B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PPI werden bei EoE-Patienten nicht primär zur symptomatischen Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen eingesetzt. Sodbrennen und Refluxsymptome stellen nur Teilsymptome der EoE dar, die im Vergleich zu Dysphagie und Bolusimpaktion selten auftreten [13]. Für die Behandlung der EoE-Patienten wird vielmehr eine Hochdosis-PPI-Behandlung empfohlen, die bei bis zu 50,8 % der Patienten zu einer klinischen und histologischen Remission der EoE führt und die zugrundeliegende Inflammation des Ösophagusepithels adressiert [4].</p> <p>Sowohl TCS als auch Hochdosis-PPI zeigen laut deutscher S2k-Leitlinie bei bis zu 85 % bzw. 50,8 % der EoE-Patienten eine effektive Remissionsinduktion [4, 14, 15].</p> <p>Da mit TCS und Hochdosis-PPI Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die gezielt die zugrundeliegende Inflammation der EoE adressieren, stellt BSC für das vorliegende Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p><u>Fazit zur zVT</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die zVT für das gesamte Anwendungsgebiet von Dupilumab eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit PPI und TCS als möglichen Komparatoren. Diese zVT ist durch die Vor-, Begleit- und Notfalltherapie in der Studie EE-1774 umgesetzt und die Studie ist somit zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>2. Beträchtlicher Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT</p>	<p>Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit TCS und PPI als möglichen Komparatoren, wie im Beratungsgespräch am 13. Mai vom G-BA definiert, ist aus Sicht von Sanofi in der Studie EE-1774 adäquat umgesetzt und die Studie ist somit zur Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab geeignet.</p> <p>Die IPD-Meta-Analyse der Studienteile A und B der Studie EE-1774 zeigt zu Woche 24 in zahlreichen untersuchten patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der zVT. So konnte unter Dupilumab eine signifikante Verbesserung der Dysphagie und der Schmerzen beim Schlucken der Nahrung gemessen mittels <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> (DSQ) und <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i> (Dysphagie-PGIC) gezeigt werden. Ergebnisse des <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> (Dysphagie-PGIS) zeigen dabei sogar einen Patientenanteil von 41,0 % ohne Symptome nach 24-wöchiger Behandlung mit Dupilumab. Dies stellt einen mehr als doppelt so hohen Anteil der Patienten ohne Symptome als im Placebo-Arm (16,9 %) dar.</p> <p>Neben der Dysphagie und der Bolusimpaktion führt Dupilumab auch zu einer Verbesserung von weiteren patientenrelevanten und krankheits-spezifischen Symptomen der EoE, gemessen mittels <i>EoE-Symptom Questionnaire</i> (EoE-SQ). Hierbei zeigte die Behandlung mit Dupilumab eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Symptome Brustschmerzen, brennendes Gefühl in der Brust, Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt und Erbrechen</p>	<p>Für Jugendliche ab 12 Jahren sowie Erwachsene mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt, wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei stellten Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mögliche Komparatoren dar, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Budesonid ist für die Behandlung der EoE bei Erwachsenen zugelassen, nicht jedoch bei Minderjährigen. Zur Anwendung von PPI bei der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis besteht bisher keine Zulassung. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Demzufolge wurde kurz nach Verfahrensstart im April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Es wurden zwei Patientenpopulationen berücksichtigt: a) Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch in Frage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben mit der Benennung von Budesonid als zweckmäßige Vergleichstherapie und b) Erwachsene und Jugendliche mit EoE, für die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht in Betracht kommt, für die als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care bestimmt wurde.</p> <p>Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) im Juli 2023 wurde die Arzneimittel-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinsichtlich des Schweregrads bzw. der Häufigkeit des Auftretens der Symptome.</p> <p>Die Verbesserung dieser schwerwiegenden, patientenrelevanten Symptome spiegelt sich zudem in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels <i>EoE-Impact Questionnaire</i> (EoE-IQ) wider.</p> <p>Insgesamt entspricht dies einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Über alle untersuchten Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinweg zeigen sich ausschließlich Vorteile zugunsten von Dupilumab.</p> <p>Dem Zusatznutzen für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht – gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse – für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.</p> <p>In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten Abschwächung schwerwiegender Symptome, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergeht, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil wird somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT abgeleitet.</p>	<p>Nutzenbewertungsverordnung geändert, sodass bei Vorliegen der in § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV genannten Voraussetzungen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise wieder bestimmt werden kann. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der Gesetzesänderung angezeigt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA als sachgerecht an, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. In der vorliegenden Indikation wird für die Gesamtpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) benannt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I S. I.8 f.	<p>Umsetzung der zVT in Studie EE-1774</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die zVT in der Studie EE-1774 nicht umgesetzt sei, da Sanofi der zVT aus dem Beratungsgespräch am 13. Mai 2022 folgt. Darüber hinaus bemängelt das IQWiG, dass die Behandlung mit PPI in der Studie eingeschränkt gewesen sei.</p> <p><u>Position Sanofi:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die zVT für die gesamte Zielpopulation von Dupilumab eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit TCS und PPI als möglichen Komparatoren (siehe Allgemeiner Teil). Diese zVT wurde durch die Vor- (PPI und TCS), Begleit- (PPI) und Notfalltherapie (TCS, SCS, Ösophagusdilatationen) in der Studie EE-1774 adäquat umgesetzt.</p> <p>Vor Studienbeginn oder während der Screeningphase wurden gemäß den Leitlinienempfehlungen alle Patienten für mindestens 8 Wochen mit Hochdosis-PPI behandelt.</p>	<p><u>Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung</u></p> <p>Die eingeschlossenen Erwachsenen und Jugendlichen wurden im Interventionsarm mit Dupilumab behandelt, während sie im Vergleichsarm Placebo erhielten. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen für bestimmte Patientinnen und Patienten möglich. So war als Hintergrundtherapie in beiden Armen erlaubt, dass die Teilnehmer, die während des Screenings mit Hochdosis-PPI, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrienantagonisten als stabiles Therapieregime behandelt wurden, diese Therapie während der gesamten Studiendauer unverändert fortsetzten. Eine regelhafte Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten war nicht vorgesehen. 69 % Patientinnen und Patienten bekamen während des Screenings eine Hochdosis-PPI-Therapie, die sie für den gesamten Zeitraum der Studie fortführen mussten. In der Folge hatten 31 % keinen Zugang zu PPI.</p>

<p>Patienten, die während der Screeningphase Hochdosis-PPI erhielten, führten diese Therapie während der Studie fort. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von Sanofi adäquat, da ein Ansprechen auf PPI auch nach den ersten 8 Wochen möglich ist [16].</p> <p>Laut S2k-Leitlinie der DGVS ist eine längere Therapiedauer mit einer höheren klinisch-pathologischen Remissionsrate assoziiert [4]. Hinzu kommt, dass PPI eine leicht anwendbare und nebenwirkungsarme Therapieoption darstellen und auch eine Langzeittherapie mit PPI bspw. zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) gut verträglich ist [17].</p> <p>PPI werden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht primär zur Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen durch Hemmung der Säuresekretion eingesetzt, die auch mit niedrig dosierten PPI erreicht wird. Zu den Leitsymptomen der EoE zählen vielmehr Dysphagie und Bolusimpaktionen, die bei einem Großteil der Patienten (70 – 100 %) auftreten, wohingegen die Refluxsymptome nur ein Teilsymptom der EoE sind und bei ca. 30 % der Patienten auftreten [5, 13, 18]. Zur Behandlung der EoE werden daher speziell Hochdosis-PPI empfohlen, die eine anti-inflammatorische Wirkung aufweisen und somit die Pathophysiologie der EoE und damit die Leitsymptome der EoE direkt beeinflussen können, indem sie bspw. die Expression relevanter Gene im Ösophagusepithel reduzieren [4].</p> <p>Da die Patienten in EE-1774 bereits mit Hochdosis-PPI behandelt wurden und die Maximaldosis der PPI bereits ausgeschöpft war, kam eine Dosisanpassung für diese Patienten nicht mehr infrage.</p> <p>Um einen möglichen Einfluss der PPI-Therapie auf die Behandlungseffekte zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen</p>	<p>Eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS), darunter auch Budesonid, war in den letzten 8 Wochen vor Baseline sowie während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen konnte eine Notfalltherapie eingeleitet werden, die aus systemischen Kortikosteroiden, TCS oder Ösophagusdilatationen bestand.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt. Hierbei wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten. Laut Leitlinien werden zur Behandlung der EoE neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Allerdings sollte in der Regel die Wirksamkeit der Therapie nach 6 oder 8 bis 12 Wochen wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen wird empfohlen, die Therapie zu wechseln. Demnach sollte bei Patientinnen und Patienten, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. In jedem Fall ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Demzufolge wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Patienten zur Verfügung stand und die Tatsache, dass die Teilnehmer, die in der Screeningphase auf PPI versagt hatten, ihre PPI-Therapie während der gesamten Studie unverändert fortsetzten mussten, als nicht sachgerecht erachtet.</p>
---	--

<p>für das Merkmal „PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung“ für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt und im Dossier dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen deuten insgesamt nicht auf eine relevante Modifikation des Behandlungseffektes durch dieses Merkmal hin (siehe Kapitel 4.3.1.3.2 in Modul 4 des Dossiers).</p> <p>Zusammenfassend entspricht die Begleittherapie mit Hochdosis-PPI in der Studie EE-1774 den relevanten Leitlinienempfehlungen [4].</p> <p>Insgesamt ist damit die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit PPI und TCS als möglichen Komparatoren durch die Vor-, Begleit- und Notfalltherapie in der Studie EE-1774 vollumfänglich umgesetzt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die zVT für das gesamte Anwendungsgebiet von Dupilumab eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit PPI und TCS als möglichen Komparatoren und wurde in der Studie EE-1774 im Rahmen der Vor-, Begleit- und Notfalltherapien für das gesamte Anwendungsgebiet vollumfänglich umgesetzt. Daher ist Sanofi der Auffassung, dass die im Nutzendossier dargelegte Evidenz der Studie EE-1774 geeignet ist, um einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zu zeigen.</p>	<p><u>Fazit Studie EE-1774</u></p> <p>In der Gesamtschau ist die Studie EE-1774 nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI. Aufgrund der fraglichen Therapie im Vergleichsarm, die nicht erlaubte, dass allen Patienten Budesonid regelhaft zur Verfügung steht und in Anbetracht der durchgeführten Hochdosis-PPI Therapie während der gesamten Studiendauer, ohne dass uneingeschränkt Anpassungen in der medikamentösen Therapie zur Behandlung der EoE möglich waren, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.</p>
--	---

<p>Teil I S. 1.7 ff.</p>	<p>Sensitivitätsanalysen der Studie EE-1774 nach Vortherapie bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG bemängelt in seiner Bewertung, dass die vorgelegten Daten der Studie EE-1774 nicht geeignet seien, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zVT abzuleiten [2]. Das IQWiG stützt sich in seiner Argumentation insbesondere darauf, dass keine Daten in Abhängigkeit der Vortherapie mit Budesonid vorgelegt wurden.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi und wie im Allgemeinen Teil dieser Stellungnahme beschrieben, ist die Gesamtpopulation der Studie EE-1774 geeignet, um den Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßnahme“ zu bewerten. Eine Aufteilung der Zielpopulation nach Vortherapie mit Budesonid ist aus Sicht von Sanofi nicht sachgerecht und ebenso sind aus Sicht von Sanofi TCS unabhängig vom Zulassungsstatus als Teil der zVT (Budesonid und Fluticason) zu berücksichtigen.</p> <p>Um einen möglichen Effekt der Vortherapien auf die Behandlungseffekte zu untersuchen, waren in der Studie EE-1774 Subgruppenanalysen für das Merkmal „TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit“ a priori geplant. Diese wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt und im Dossier dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen deuten insgesamt nicht auf eine relevante Modifikation des Behandlungseffektes durch dieses Merkmal hin (siehe Kapitel 4.3.1.3.2 in Modul 4 des Dossiers).</p> <p>Um die Aussagekraft dieser Analysen zu bestätigen, werden im</p>	<p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab in einem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EE-1774 vor. In den Teilen A und B der Studie wurde Dupilumab gegenüber Placebo bei Erwachsenen und Jugendlichen verglichen, die zuvor auf eine Therapie mit Hochdosis-PPI versagt hatten. Es war nicht erlaubt, dass allen Patienten Budesonid regelhaft zur Verfügung steht. Zudem mussten die Teilnehmer, die im Screening auf PPI versagt hatten, ihre PPI-Hochdosistherapie während der gesamten Studie unverändert fortsetzen. Die übrigen Teilnehmer hatten keinen Zugang zu PPI. Das Vorgehen in der Studie entspricht weder der zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch den Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der EoE.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
------------------------------	---	---

Folgenden zusätzliche Analysen für zwei Teilpopulationen dargestellt, bei welchen eine Vortherapie mit TCS nicht zur Behandlung der EoE wirksam waren. Diese Teilpopulationen beinhalten:

- 1) Patienten, bei denen vorherige TCS zur Behandlung der EoE nicht wirksam waren
- 2) Patienten mit inadäquatem Ansprechen, Intoleranz und/oder Kontraindikationen gegenüber TCS

Ergebnisse für Teilpopulation 1 liegen aus den Studienteilen A und B vor, weshalb analog zu der im Dossier dargestellten Gesamtpopulation eine IPD-Meta-Analyse durchgeführt wurde. Es wurden ausschließlich Patienten aus dem Dupilumab 300 mg QW-Arm (zulassungskonforme Dosierung) sowie aus dem Placebo-Arm berücksichtigt, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie. Die Subgruppe „inadäquates Ansprechen, Intoleranz und/oder Kontraindikation gegenüber TCS“ wurde nur in Studienteil B erfasst, weshalb Analysen für Teilpopulation 2 auch nur für Studienteil B durchgeführt werden konnten.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Baselinecharakteristika waren in beiden Teilpopulationen zwischen dem Dupilumab- und dem Placebo-Arm balanciert und auch mit der im Dossier dargestellten Gesamtpopulation der Studie EE-1774 vergleichbar (Tabelle 1 bis Tabelle 5, Tabelle 39 bis Tabelle 43).

Über alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte hinweg zeigen sich in beiden Teilpopulationen analog zur Gesamtpopulation statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Dupilumab, die den **beträchtlichen Zusatznutzen** von Dupilumab in der Gesamtpopulation bestätigen.

Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte

<p>Mortalität</p> <p>Während des gesamten Beobachtungszeitraums der Studienteile A und B verstarb kein Patient in der Gesamtpopulation (siehe Nutzendossier), sodass auch für die Teilpopulationen 1 und 2 keine Todesfälle zu verzeichnen sind (Tabelle 7 und Tabelle 45). Für die Mortalität lässt sich daher weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Dupilumab nachweisen.</p> <p>Morbidität</p> <p>EoE-Patienten leiden sehr häufig an Schluckbeschwerden (Dysphagie), die sich als Gefühl des Steckenbleibens der Nahrung äußern und in schwerwiegenden Fällen eine Behandlung in der Notaufnahme erfordern. Unter der Behandlung mit Dupilumab zeigen die EoE-Patienten in beiden Teilpopulationen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verbesserung der Schluckbeschwerden im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie und gemessen mittels <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> (DSQ) (Tabelle 9 bis Tabelle 13, Tabelle 47 bis Tabelle 51). Die Ergebnisse des DSQ-Gesamtscores, des modifizierten DSQ-Gesamtscores und die Veränderung des Schmerzes der Patienten bestätigen dabei den Vorteil von Dupilumab in beiden Teilpopulationen. Gemessen am 95 %-KI des Hedges' g ergibt sich ein klinisch relevanter und beträchtlicher Zusatznutzen von Dupilumab für Patienten, bei denen TCS in der Vergangenheit nicht wirksam waren (Teilpopulation 1) bzw. für Patienten, die inadäquat auf TCS angesprochen haben, oder für die eine solche Therapie kontrainduziert und/oder intolerant war (Teilpopulation 2).</p> <p>Die Verbesserung des Schweregrads der Schluckbeschwerden,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Dupilumab nach §35a SGB V.</p> <p>Es wird auf die o.g. Ausführungen unter der Überschrift „Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung“ sowie „Kurzfassung der Bewertung“</p>
--	--

gemessen mittels Dysphagie-PGIC (Tabelle 29, Tabelle 30, Tabelle 67, Tabelle 68), sowie die Veränderung der Schwierigkeiten beim Schlucken der Nahrung seit Therapiebeginn zu Woche 24 (Dysphagie-PGIC; Tabelle 26 bis Tabelle 28, Tabelle 64 bis Tabelle 66) zeigen dabei ebenfalls einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Hintergrund- und Notfalltherapie für Teilpopulation 1 bzw. Teilpopulation 2. Die Ergebnisse des DSQ als auch des Dysphagie-PGIC/PGIS sind konsistent zum Zusatznutzen der im Nutzendossier dargestellten gesamten Studienpopulation von EE-1774.

Im EoE-SQ werden weitere patientenrelevante Symptome neben der Dysphagie betrachtet. Dabei zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen bezogen auf den Schweregrad und die Häufigkeit der betrachteten Symptome (Tabelle 14 bis Tabelle 25). Insbesondere für die Symptome „brennendes Gefühl in der Brust“, „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ und „Erbrechen“ zeigen sich in der Symptommhäufigkeit sowie für das Symptom „Brustschmerzen“ in der Symptomsschwere statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in Teilpopulation 1. Die Betrachtung des 95 %-KI des Hedges' g in Teilpopulation 1 bestätigt zudem die klinische Relevanz der Vorteile zur Häufigkeit und zum Schweregrad aller EoE-Symptome und ist damit konsistent zur im Nutzendossier dargestellten gesamten Studienpopulation von EE-1774.

In Teilpopulation 2 zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen der Symptome hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrades (Tabelle 52 bis Tabelle 63). So zeigt sich in Teilpopulation 2 ähnlich wie in Teilpopulation 1 und in der gesamten Studienpopulation des Nutzendossiers ein klinisch

relevanter Vorteil zur Häufigkeit des Auftretens aller betrachteter EoE-Symptome.

Insgesamt ergibt sich somit sowohl für Teilpopulation 1 als auch für Teilpopulation 2 ein geringer Zusatznutzen für die im EoE-SQ erhobenen einzelnen Symptome sowie auf Ebene der Gesamtscores zur Häufigkeit und zum Schweregrad der Symptome.

Neben einer signifikanten Verbesserung dieser patientenrelevanten Symptome zeigt sich auch eine deutlich verringerte Eosinophileninfiltration des Ösophagusgewebes in Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2, die durch eine statistisch signifikante Reduktion (≤ 6 eos/hpf) der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) gekennzeichnet ist (Tabelle 8, Tabelle 46). Dieser histologische Parameter ist maßgebend für die Diagnose und Therapie der EoE und daher patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Durch die schwerwiegenden Symptome sind die EoE-Patienten stark in ihrem Alltag und in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die Behandlung mit Dupilumab sorgt dabei für eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mittels *EoE-Impact Questionnaire* (EoE-IQ) in Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2 (Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 70, Tabelle 71). Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2 ein beträchtlicher bzw. geringer Zusatznutzen für Dupilumab. Diese Ergebnisse sind konsistent zum Zusatznutzen der im Nutzendossier dargestellten gesamten Studienpopulation von EE-1774.

Verträglichkeit

Für die Gesamtraten der UE, schweren UE, schwerwiegenden UE

und der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich weder in Teilpopulation 1 noch in Teilpopulation 2 statistisch signifikante Unterschiede zwischen Dupilumab und der zVT (Tabelle 34 bis Tabelle 38; Tabelle 72 bis Tabelle 76). Auf der Ebene einzelner SOC und PT ergibt sich lediglich für UE *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab für Teilpopulation 1 (Tabelle 37). Für Teilpopulation 2 zeigen sich weder Vor- noch Nachteile von Dupilumab. Da die beobachteten Ereignisse in Teilpopulation 1 als mild bis moderat eingestuft werden, kann für das SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* kein größerer oder geringerer Nutzen von Dupilumab abgeleitet werden. Im deutschen Versorgungskontext können Infektionen und parasitäre Erkrankungen zudem gut behandelt werden und kommen nur vergleichsweise selten vor [19], sodass Dupilumab insgesamt ein gutes und handhabbares Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil in den Teilpopulationen 1 und 2 aufweist, welches durch die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.9) bestätigt wird.

Subgruppenanalysen

Analog zur gesamten Studienpopulation wurden Analysen zu den im Nutzendossier definierten Subgruppen für Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen sind im Anhang der Stellungnahme aufgeführt.

Insgesamt ergeben sich bezogen auf die Gesamtzahl der durchgeführten Subgruppenanalyse auf Ebene der IPD-Meta-Analyse (nur für Teilpopulation 1) und auf Ebene der Einzelstudien wenige Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05. Bei Subgruppenmerkmalen mit signifikanter Interaktion zeigen lediglich

einzelne Endpunkte Hinweise für eine mögliche Effektmodifikation. Diese sind jedoch nicht konsistent über alle Auswertungen zu dem jeweiligen Endpunkt und nicht konsistent in den Studienteilen A und B bzw. der IPD-Meta-Analyse zu beobachten.

Für mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale mit statistisch signifikanten Interaktionstests liegt zudem keine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung vor, sodass insgesamt bei allen Subgruppen und Endpunkten nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation in den Teilpopulationen 1 und 2 ausgegangen wird.

Fazit zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen

In der Gesamtbetrachtung zeigt die Dupilumab-Behandlung bei Patienten aus Studie EE-1774, bei denen TCS in der Vergangenheit nicht wirksam waren (Teilpopulation 1) und bei Patienten mit einem inadäquaten Ansprechen, Intoleranz und/oder Kontraindikation gegenüber TCS (Teilpopulation 2) in zahlreichen untersuchten Morbiditätsendpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine statistisch signifikante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Insbesondere die signifikante und klinisch relevante Abschwächung schwerwiegender EoE-typischer Symptome wie Schluckbeschwerden (Dysphagie) und Schmerzen beim Schlucken fester Nahrung zeigen den patientenrelevanten Vorteil von Dupilumab, der sich auch in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt. Dem Zusatznutzen aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht – gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse – für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen gegenüber. **Die**

Fazit Studie EE-1774

In der Gesamtschau ist die Studie EE-1774 nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI. Aufgrund der fraglichen Therapie im Vergleichsarm, die nicht erlaubte, dass allen Patienten Budesonid regelhaft zur Verfügung steht und in Anbetracht der durchgeführten Hochdosis-PPI Therapie während der gesamten Studiendauer, ohne dass uneingeschränkt Anpassungen in der medikamentösen Therapie zur Behandlung der EoE möglich waren, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.

	<p>beobachteten Effekte zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in den Teilpopulationen 1 und 2 sind dabei vergleichbar zur gesamten Studienpopulation EE-1774, in der alle Patienten mit PPI vortherapiert wurden und auf die Therapie nicht ausreichend angesprochen haben. In den dargestellten Teilpopulationen 1 und 2 wurden die Patienten bereits mit allen verfügbaren konventionellen medikamentösen Therapien (PPI und TCS) therapiert und zeigten unter der Dupilumab-Behandlung eine deutliche Abschwächung schwerwiegender Symptome, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergeht und eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens widerspiegelt.</p> <p>Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der Teilpopulationen 1 und 2 den beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab in der gesamten Studienpopulation von EE-1774 gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.</p>	
<p>Teil II S. 8 f.</p>	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation <i>Prävalenz der EoE</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass in der Herleitung der Zielpopulation methodische Schwächen vorlägen und die angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet sei [2]. Die angegebene Prävalenz der EoE beruht auf einer systematischen Übersichtsarbeit von Navarro et al., die aufgrund unterschiedlicher verwendeter Krankheitsdefinitionen von EoE mit Unsicherheiten einhergehe. Die Berücksichtigung von Studien mit</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung der Krankheitsdefinition ist von einer potenziell abweichenden Prävalenzrate auszugeben. Zum einen schränkt der pharmazeutische Unternehmer für das Kriterium eines unzureichenden Ansprechens im Rahmen einer konventionellen</p>

<p>einer aktuellen Krankheitsdefinition wäre laut IQWiG geeigneter gewesen.</p> <p><u>Position Sanofi:</u></p> <p>Die Verfügbarkeit verlässlicher Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von EoE ist insgesamt limitiert. Spezifische Angaben zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von EoE in Deutschland liegen überhaupt nicht vor. Daher ist die Abschätzung der prävalenten EoE-Patienten für die vorliegende Fragestellung generell mit Unsicherheiten behaftet. Im Nutzendossier erfolgte eine annähernde Abschätzung durch möglichst valide und aktuelle Quellen zur Epidemiologie der EoE. Die systematische Übersichtsarbeit von Navarro et al. stellt dabei die am ehesten geeignete identifizierte Quelle zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz dar und wird so auch in der im März 2023 aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von EoE herangezogen [4, 20].</p> <p>Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche konnten in der systematischen Übersichtsarbeit mehrere Studien identifiziert werden, die meta-analytisch zusammengefasst wurden [20]. Dabei wurden 27 Studien aus Europa, Nordamerika, Australien und Südamerika für eine Abschätzung der Prävalenz von EoE eingeschlossen. Da europäische Studien eingeschlossen wurden, ist eine Übertragung der Ergebnisse der Meta-Analyse näherungsweise auf den deutschen Versorgungskontext möglich. Zudem sorgt die hohe Anzahl der in die Meta-Analyse eingeschlossen Studien für eine robuste Aussage zur Prävalenz und Inzidenz von EoE.</p>	<p>medikamentösen Therapie auf zwei anstatt mindestens einer Wirkstoffklasse(n) ein. Zum anderen ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum unzureichenden Ansprechen auf die aktuelle Versorgungssituation fraglich.⁴⁵</p> <p>Dennoch berücksichtigt der G-BA trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.</p>
--	---

⁴⁵ Dossierbewertung des IQWiG Dupilumab, eosinophile Ösophagitis vom 28.06.2023 (A23-23)

Die im Nutzendossier angegebene Prävalenz von EoE umfasst sowohl Kinder als auch Erwachsene. Da keine spezifischen Angaben für die relevante Altersgruppe von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE vorliegen, wird die Gesamtprävalenz von Erwachsenen und Kindern als beste verfügbare Evidenz herangezogen. Die unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz in Abhängigkeit von der Region Nordamerika vs. Europa sind laut Navarro et al. nicht statistisch signifikant [20], sodass aufgrund einer robusteren und valideren Aussage durch die größere Anzahl der eingeschlossenen Studien die Gesamtprävalenz herangezogen wird. Die unterschiedlichen Krankheitsdefinitionen von EoE ergeben sich aus den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen der eingeschlossenen Studien. Die Definition von EoE hat sich im Laufe der letzten Jahre verändert und unterliegt aufgrund von neueren Informationen zur Erkrankung weiterhin einem ständigen Wandel, sodass eine einheitliche und standardmäßig angewandte Definition über alle in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien nicht vorliegt. Um eine robuste und valide Aussage zur Prävalenz von EoE treffen zu können, wurde daher die Gesamtprävalenz von EoE als hinreichende Evidenz für das Nutzendossier herangezogen.

Die systematische Übersichtsarbeit von Navarro et al. stellt zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz von EoE die aktuelle und valideste Quelle dar. Die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie verweist ebenfalls auf die Publikation von Navarro et al. und bestätigt damit die Eignung der Quelle zur Herleitung der Größe der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dupilumab [4].

Vorgeschlagene Änderung:

Die systematische Übersichtsarbeit von Navarro et al. ist zwar mit Unsicherheiten verbunden, stellt jedoch die valideste und derzeit

	<p>aktuelle Quelle zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von EoE dar. Die im Nutzendossier angegebene Größe der Zielpopulation gibt daher die bestmögliche Annäherung der prävalenten EoE-Patienten in Deutschland an.</p>	
<p>Teil II S. 9 f.</p>	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation <i>Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die sowohl auf PPI als auch auf TCS unzureichend angesprochen haben</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass nach Rücksprache mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im vorliegenden Anwendungsgebiet Patienten umfasst sind, die auf 1 konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, diese aber nicht in der Größe der Zielpopulation berücksichtigt wurden [2]. Patienten, die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht vertragen oder für die eine solche nicht in Betracht kommt, seien laut IQWiG ebenfalls nicht berücksichtigt. Des Weiteren wird die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum unzureichenden Ansprechen aus der Publikation von Laserna-Mendieta et al. auf die aktuelle Versorgungssituation kommentiert.</p> <p><u>Position Sanofi:</u> Die im Nutzendossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation spiegeln das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab nach Auffassung von Sanofi vollumfänglich wider (siehe allgemeiner Teil der Stellungnahme).</p> <p>Hinsichtlich der Auslegung der Indikationsformulierung in der deutschsprachigen Fachinformation, dass Dupixent® bei Patienten</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.</p>

zur Anwendung kommen soll, die auf 1 konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben [1], verweist Sanofi auf den englischen Verfahrenstext sowie auf den EPAR [8]. Der englische Wortlaut des in der EU zugelassenen Anwendungsgebiets („*Dupixent is indicated for the treatment of eosinophilic esophagitis in adults and adolescents [...], who are inadequately controlled by, are intolerant to, or who are not candidates for conventional medicinal therapy*“ [8]) bestätigt die Auffassung von Sanofi, da hier PPI und TCS als konventionelle medikamentöse Therapie umfasst sein können.

Des Weiteren bestätigt auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) der EMA in seinem Bewertungsbericht für Dupilumab, dass die konventionelle medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE typischerweise PPI und Kortikosteroide (SCS oder TCS) umfasst („*conventional medicinal therapy for EoE typically includes off-label proton-pump inhibitor (PPI) usage and use of systemic or topical corticosteroids*“) [8]. Die Vortherapie der Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab ist somit nicht auf eine konkrete Behandlung mit nur einer Wirkstoffklasse (PPI, TCS) oder gar auf einen individuellen Wirkstoff einzuschränken.

Hinzu kommt, dass sowohl die deutsche S2k-Leitlinie als auch internationale Leitlinien wie die EUREOS-Leitlinie eine Remissionsinduktion der EoE mittels TCS, PPI und Eliminationsdiäten empfehlen [4, 5]. Sollte nach initialer Induktionstherapie mit diesen Therapieoptionen keine klinisch-histologische Remission einsetzen und eine histologische Aktivität der Erkrankung weiterhin bestehen, wird ein patientenindividueller Therapiewechsel empfohlen. Eine Kombination der Therapien, bspw. PPI in Kombination mit TCS sollte zur Behandlung dieser Patienten ebenfalls in Betracht gezogen werden. Erst wenn auch der Therapiewechsel nicht zu einer

histologischen Remission führt, kommt die Anwendung von Biologika wie Dupilumab für die EoE-Patienten in Betracht. Das IQWiG nennt in seiner Nutzenbewertung ebenfalls, dass unter konventioneller medikamentöser Therapie gemäß S2k-Leitlinie TCS und PPI erfasst sind [2].

Spezifische epidemiologische Angaben für Patienten, die die konventionelle medikamentöse Therapie nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, liegen nicht vor. Außer Überempfindlichkeiten gegen den jeweiligen Wirkstoff bzw. gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir mit PPI liegen keine Kontraindikationen aus den Fachinformationen von TCS oder PPI vor [6, 21]. Der Anteil der Patienten, die eine Behandlung mit TCS oder PPI nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, wird daher als vernachlässigbar gering angenommen.

Spezifische Datenquellen, die eine Einschränkung der Zielpopulation auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit der konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, ermöglichen, sind insgesamt limitiert. Die Publikation von Laserna-Mendieta et al. stellt dabei die valideste Quelle dar, anhand derer der Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapien zum derzeitigen Stand abgeschätzt werden kann [22]. Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf PPI und TCS beruhen dabei auf dem multizentrischen EoE-CONNECT-Register, das Daten von Patienten mit bestätigter EoE-Diagnose in Europa zusammenführt. Basierend auf 589 Patienten aus 11 verschiedenen Zentren in Spanien und Italien lässt sich somit eine Einschätzung zum Anteil der Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf PPI und

TCS treffen, die aufgrund der Größe des EoE-CONNECT-Registers sowie einem hinreichend vergleichbaren Versorgungsalltag in Spanien und Italien eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag gewährleistet. Die Publikation von Laserna-Mendieta et al. stellt dabei die valideste aktuell verfügbare Quelle zur Einschränkung der Zielpopulation von Dupilumab dar. Das IQWiG merkt zudem an, dass die Herleitung der Größe der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet ist, gibt jedoch keine geeignetere Schätzung der Zielpopulation an, sodass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit **3.906–4.359 Patienten** eine hinreichende Schätzung darstellt [2].

Vorgeschlagene Änderung:

Die im Dossier anhand verschiedener Publikationen berechnete Anzahl der GKV-Zielpopulation von **3.906–4.359 Patienten** stellt eine plausible Schätzung dar. Die verwendeten Quellen sind mit Unsicherheiten behaftet, stellen jedoch die verlässlichste verfügbare Datenbasis dar.

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC); Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Dupilumab (Eosinophile Ösophagitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 18.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6469/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-917.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-054.
4. DGVS (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF. [Zugriff: 18.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
5. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Busmann C, et al. (2017): Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J; 5(3):335-58.
6. Dr. Falk Pharma GmbH (2018): Jorveza® 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. (2019): Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. Gastroenterology; 157(1):65-73.e5.
8. European Medicines Agency (EMA) (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report [Zugriff: 18.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Bundessozialgericht (2023): Urteil vom 22.02.2023, B 3 KR 14/21 R.
10. Bundesrat (2023): Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel- Lieferengpassbekämpfung und Versorgungsverbesserungsgesetz - ALBVVG).
11. 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.
12. Miehle S, Schlag C, Storr M, Arnim UV (2018): [Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]. (Eosinophile Ösophagitis Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS.). Z Gastroenterol; 56(2):139-50.

13. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. (2009): Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 7(12):1305-13; quiz 261.
14. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, et al. (2022): Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. *J Asthma Allergy*; 15:281-302.
15. Główniczewski A, Krogulska A (2022): Formulations of Topical Steroids in Eosinophilic Esophagitis-Current Treatment and Emerging Possibilities. *J Clin Med*; 11(5)
16. Feo-Ortega S, Lucendo AJ (2022): Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*; 15:17562848211068665.
17. Grünenthal GmbH (2000): Nexium® mups 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Enns R, Kazemi P, Chung W, Lee M (2010): Eosinophilic esophagitis: clinical features, endoscopic findings and response to treatment. *Can J Gastroenterol*; 24(9):547-51.
19. Rodríguez Carnero P, Hernández Mateo P, Martín-Garre S, García Pérez Á, Del Campo L (2017): Unexpected hosts: imaging parasitic diseases. *Insights Imaging*; 8(1):101-25.
20. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ (2019): Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*; 49(9):1116-25.
21. Takeda GmbH (2013): Dexilant® 30 mg/60 mg, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 18.07.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Perelló A, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. (2020): Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 18(13):2903-11.e4.
23. 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.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2 aus Studie EE-1774

In diesem Abschnitt der Stellungnahme befinden sich die detaillierten Sensitivitätsanalysen für Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2. Die durchgeführten Subgruppenanalysen, die Forest-Plots sowie die tabellarischen und grafischen Darstellungen der MMRM-Analysen für die kontinuierlichen Auswertungen der patientenrelevanten Endpunkte der Teilpopulationen befinden sich im Anhang der Stellungnahme. Die Rücklaufquoten zu den erhobenen Fragebögen sind ebenfalls im Anhang aufgeführt.

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Teilpopulation 1 – Patienten, bei denen TCS zur Behandlung der EoE in der Vergangenheit nicht wirksam waren

Patientencharakteristika

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation 1: Demographische Parameter

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	21	23	44	34	32	66
Altersgruppe n (%)						
≥ 12 – < 18 Jahre	4 (19,0)	7 (30,4)	11 (25,0)	8 (23,5)	13 (40,6)	21 (31,8)
≥ 18 – < 40 Jahre	14 (66,7)	8 (34,8)	22 (50,0)	20 (58,8)	13 (40,6)	33 (50,0)
≥ 40 – < 65 Jahre	3 (14,3)	8 (34,8)	11 (25,0)	6 (17,6)	5 (15,6)	11 (16,7)
≥ 65 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (1,5)
Alter (Jahre)						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	28,00 (12,53)	30,74 (15,19)	29,43 (13,89)	28,94 (11,31)	27,88 (14,56)	28,42 (12,90)
Median	27,00	27,00	27,00	30,00	24,50	28,00
Q1: Q3	20,00: 34,00	17,00: 45,00	17,50: 39,50	19,0: 36,0	15,5: 37,00	17,0: 36,00
Min: Max	13,0: 62,0	13,0: 57,0	13,0: 62,0	13,0: 57,0	12,0: 66,0	12,0: 66,0
Geschlecht n (%)						
Männlich	11 (52,4)	14 (60,9)	25 (56,8)	22 (64,7)	18 (56,3)	40 (60,6)
Weiblich	10 (47,6)	9 (39,1)	19 (43,2)	12 (35,3)	14 (43,8)	26 (39,4)

Region n (%)						
Nordamerika	21 (100)	23 (100)	44 (100)	29 (85,3)	28 (87,5)	57 (86,4)
Rest der Welt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (14,7)	4 (12,5)	9 (13,6)
Länder n (%)						
Australien	-	-	-	1 (2,9)	2 (6,3)	3 (4,5)
Frankreich	-	-	-	1 (2,9)	0	1 (1,5)
Großbritannien	-	-	-	0	1 (3,1)	1 (1,5)
Kanada	-	-	-	2 (5,9)	1 (3,1)	3 (4,5)
Niederlande	-	-	-	1 (2,9)	1 (3,1)	2 (3,0)
Spanien	-	-	-	2 (5,9)	0	2 (3,0)
USA	21 (100)	23 (100)	44 (100)	27 (79,4)	27 (84,4)	54 (81,8)
Ethnizität n (%)						
Nicht Hispanisch/Latino	21 (100)	21 (91,3)	42 (95,5)	33 (97,1)	29 (90,6)	62 (93,9)
Hispanisch/Latino	0	2 (8,7)	2 (4,5)	1 (2,9)	3 (9,4)	4 (6,1)
Abstammung n (%)						
Weiß	20 (95,2)	22 (95,7)	42 (95,5)	30 (88,2)	28 (87,5)	58 (87,9)
Schwarz/afroamerikanisch	0	1 (4,3)	1 (2,3)	2 (5,9)	1 (3,1)	3 (4,5)
Asiatisch	-	-	-	0	1 (3,1)	1 (1,5)
Andere	1 (4,8)	0	1 (2,3)	1 (2,9)	2 (6,3)	3 (4,5)
Nicht angegeben	-	-	-	1 (2,9)	0	1 (1,5)
Gewichtsklasse n (%)						
< 60 kg	4 (19,0)	7 (30,4)	11 (25,0)	2 (5,9)	11 (34,4)	13 (19,7)

≥ 60 kg	17 (81,0)	16 (69,6)	33 (75,0)	32 (94,1)	21 (65,6)	53 (80,3)
Gewicht (kg)						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	76,57 (16,05)	78,00 (28,72)	77,32 (23,29)	84,69 (22,77)	72,45 (21,30)	78,76 (22,75)
Median	79,40	71,70	75,40	81,15	68,80	76,70
Q1: Q3	65,80: 86,00	52,00: 91,90	60,35: 90,45	70,40: 95,70	56,70: 83,85	63,00: 89,00
Min: Max	43,4: 101,7	40,8: 157,2	40,8: 157,2	44,2: 165,5	40,2: 128,0	40,2: 165,5
Body Mass Index (BMI) Kategorie n (%)						
< 25 kg/m ²	8 (38,1)	11 (47,8)	19 (43,2)	15 (44,1)	18 (56,3)	33 (50,0)
≥ 25 – < 30 kg/m ²	11 (52,4)	7 (30,4)	18 (40,9)	9 (26,5)	8 (25,0)	17 (25,8)
≥ 30 kg/m ²	2 (9,5)	5 (21,7)	7 (15,9)	10 (29,4)	6 (18,8)	16 (24,2)
BMI (kg/m²)						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	26,61 (5,78)	26,35 (8,18)	26,48 (7,06)	27,88 (6,90)	25,62 (6,92)	26,78 (6,95)
Median	26,40	25,40	26,30	25,75	24,05	24,95
Q1: Q3	22,90: 28,90	19,80: 27,90	21,15: 28,80	22,90: 31,70	20,95: 28,25	21,90: 29,90
Min: Max	18,9: 42,2	16,5: 47,8	16,5: 47,8	19,6: 50,9	15,2: 48,2	15,2: 50,9
Größe (cm)						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	169,95 (10,16)	170,56 (10,83)	170,27 (10,40)	173,46 (10,22)	166,38 (9,70)	170,03 (10,52)
Median	170,10	168,00	169,30	175,50	165,35	171,05
Q1: Q3	162,60: 177,80	160,00: 179,00	161,25: 178,40	165,60: 180,50	159,00: 172,35	162,60: 177,80
Min: Max	152,2: 182,9	155,3: 197,5	152,2: 197,5	149,1: 189,9	147,0: 190,5	147,0: 190,5
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung						

Tabelle 2: Charakterisierung der Teilpopulation 1: Krankheitscharakteristika der EoE zu Baseline

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	21	23	44	34	32	66
<u>Krankheitsdauer der EoE (Jahre)</u>						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	5,51 (4,86)	5,78 (4,16)	5,65 (4,45)	5,57 (4,15)	6,33 (4,62)	5,94 (4,36)
Median	3,80	4,50	4,35	4,75	4,80	4,80
Q1: Q3	2,20: 7,20	2,60: 9,40	2,40: 9,20	1,80: 9,70	2,75: 9,10	2,10: 9,10
Min: Max	0,3: 20,3	0,5: 13,7	0,3: 20,3	0,4: 13,1	0,1: 18,0	0,1: 18,0
<u>Alter bei Beginn der EoE (Jahre)</u>						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	23,14 (13,23)	25,70 (16,17)	24,48 (14,73)	24,00 (11,35)	22,38 (15,83)	23,21 (13,63)
Median	19,00	22,00	20,50	27,00	22,00	23,00
Q1: Q3	15,00: 28,00	12,00: 41,00	13,50: 35,00	14,00: 32,00	10,00: 32,50	13,00: 32,00
Min: Max	0,0: 58,0	0,0: 52,0	0,0: 58,0	5,0: 46,0	1,0: 66,0	1,0: 66,0
<u>Altersgruppe bei Beginn der EoE, n (%)</u>						
≤ 11 Jahre	2 (9,5)	4 (17,4)	6 (13,6)	6 (17,6)	9 (28,1)	15 (22,7)
≥ 12–18 Jahre	7 (33,3)	5 (21,7)	12 (27,3)	6 (17,6)	5 (15,6)	11 (16,7)
≥ 19–24 Jahre	3 (14,3)	3 (13,0)	6 (13,6)	4 (11,8)	5 (15,6)	9 (13,6)
≥ 25–50 Jahre	8 (38,1)	9 (39,1)	17 (38,6)	18 (52,9)	11 (34,4)	29 (43,9)

> 50 Jahre	1 (4,8)	2 (8,7)	3 (6,8)	0	2 (6,3)	2 (3,0)
<u>DSQ (0–84)¹</u>						
n	21	23	44	33	32	65
MW (SD)	37,34 (12,33)	29,73 (13,84)	33,36 (13,55)	38,00 (10,46)	40,50 (10,19)	39,23 (10,33)
Median	42,00	29,27	35,59	38,77	43,08	42,00
Q1: Q3	24,18: 46,00	16,15: 42,00	20,50: 45,62	31,82: 45,50	30,17: 47,44	31,00: 46,00
Min: Max	14,0: 56,0	10,8: 50,4	10,8: 56,0	15,1: 56,0	18,0: 56,0	15;1: 56,0
<u>Anzahl der Tage mit Dysphagie¹</u>						
n	21	23	44	33	32	65
4	1 (4,8)	4 (17,4)	5 (11,4)	1 (2,9)	0	1 (1,5)
5	1 (4,8)	3 (13,0)	4 (9,1)	1 (2,9)	0	1 (1,5)
6	1 (4,8)	2 (8,7)	3 (6,8)	1 (2,9)	0	1 (1,5)
7	1 (4,8)	0	1 (2,3)	1 (2,9)	1 (3,1)	2 (3,0)
8	2 (9,5)	1 (4,3)	3 (6,8)	1 (2,9)	3 (9,4)	4 (6,1)
9	0	3 (13,0)	3 (6,8)	2 (5,9)	3 (9,4)	5 (7,6)
10	2 (9,5)	1 (4,3)	3 (6,8)	6 (17,6)	2 (6,3)	8 (12,1)
11	2 (9,5)	1 (4,3)	3 (6,8)	4 (11,8)	5 (15,6)	9 (13,6)
12	3 (14,3)	2 (8,7)	5 (11,4)	6 (17,6)	6 (18,8)	12 (18,2)
13	4 (19,0)	3 (13,0)	7 (15,9)	4 (11,8)	6 (18,8)	10 (15,2)
14	4 (19,0)	3 (13,0)	7 (15,9)	6 (17,6)	6 (18,8)	12 (18,2)
<u>EoE-IQ-Score (1–5)</u>						
n	19	20	39	33	26	59
MW (SD)	2,43 (0,76)	2,05 (0,58)	2,24 (0,69)	2,46 (0,82)	2,58 (0,83)	2,51 (0,82)

Median	2,33	2,05	2,18	2,27	2,50	2,45
Q1: Q3	1,64: 2,82	1,64: 2,32	1,64: 2,64	1,91: 2,67	2,00: 3,18	1,91: 3,18
Min: Max	1,4: 4,1	1,2: 3,5	1,2: 4,1	1,5: 4,7	1,1: 3,9	1,1: 4,7
<u>EoE-SQ-Häufigkeits-Score (5–25)</u>						
n	19	20	39	33	27	60
MW (SD)	12,11 (3,78)	10,25 (3,06)	11,15 (3,51)	11,82 (4,79)	13,44 (4,32)	12,55 (4,62)
Median	13,00	10,00	11,00	11,00	13,00	12,50
Q1: Q3	10,00: 15,00	8,00: 12,00	8,00: 14,00	8,00: 14,00	10,00: 17,00	9,00: 16,50
Min: Max	6,0: 20,0	6,0: 17,0	6,0: 20,0	5,0: 22,0	5,0: 22,0	5,0: 22,0
<u>EoE-SQ-Schweregrad-Score (0–30)</u>						
n	19	20	39	33	27	60
MW (SD)	12,16 (8,10)	10,30 (6,95)	11,21 (7,49)	10,09 (7,89)	13,04 (6,62)	11,42 (7,43)
Median	14,00	8,00	8,00	9,00	13,00	11,50
Q1: Q3	5,00: 19,00	4,00: 15,50	4,00: 18,00	4,00: 16,00	8,00: 18,00	6,00: 17,50
Min: Max	0,0: 24,0	3,0: 23,0	0,0: 24,0	0,0: 30,0	0,0: 23,0	0,0: 30,0
<u>PGIS (1–4)</u>						
n	19	20	39	33	27	60
MW (SD)	2,58 (0,51)	2,60 (0,60)	2,59 (0,55)	2,67 (0,69)	2,70 (0,54)	2,68 (0,62)
Median	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Q1: Q3	2,00: 3,00	2,00: 3,00	2,00: 3,00	2,00: 3,00	2,00: 3,00	2,00: 3,00
Min: Max	2,0: 3,0	2,0: 4,0	2,0: 4,0	2,0: 4,0	2,0: 4,0	2,0: 4,0
<u>PGIS n (%)</u>						
n	19	20	39	33	27	60
Mild (2)	8 (38,1)	9 (39,1)	17 (38,6)	15 (44,1)	9 (28,1)	24 (36,4)

Moderat (3)	11 (52,4)	10 (43,5)	21 (47,7)	14 (41,2)	17 (53,1)	31 (47,0)
Schwer (4)	0	1 (4,3)	1 (2,3)	4 (11,8)	1 (3,1)	5 (7,6)
Spitzenwert der Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	92,24 (53,55)	78,91 (42,62)	85,27 (48,05)	82,65 (41,06)	101,59 (53,92)	91,83 (48,31)
Median	81,00	68,00	75,50	84,50	91,00	91,00
Q1: Q3	49,00: 125,00	53,00: 92,00	49,50: 106,50	49,00: 97,00	61,50: 129,50	59,00: 117,00
Min: Max	25,0: 228,0	16,0: 188,0	16,0: 228,0	18,0: 202,0	15,0: 258,0	15,0: 258,0
Durchschnittliche Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	67,70 (40,79)	58,52 (37,98)	62,90 (39,16)	57,67 (31,40)	73,16 (35,58)	65,18 (34,13)
Median	57,67	44,67	46,67	55,67	71,33	60,33
Q1: Q3	35,00: 91,00	30,33: 81,33	33,17: 83,00	35,3: 71,0	48,7: 99,0	41,7: 85,3
Min: Max	20,7: 155,7	11,3: 164,0	11,3: 164,0	11,7: 155,3	11,7: 145,0	11,7: 155,3
EoE-EREFS-Gesamtscore mit Strikturen (prox. und distal) (0–18)						
n	21	23	44	34	30	64
MW (SD)	6,05 (1,99)	6,39 (2,89)	6,23 (2,48)	7,15 (3,60)	6,93 (2,82)	7,05 (3,23)
Median	7,00	7,00	7,00	6,00	7,00	7,00
Q1: Q3	5,0: 7,0	5,0: 8,0	5,0: 8,0	5,0: 9,0	5,0: 9,0	5,0: 9,0
Min: Max	2: 9	0: 12	0: 12	2: 18	2: 14	2: 18
EoE-EREFS-Gesamtscore ohne Strikturen (prox. und distal) (0–16)						
n	21	23	44	34	30	64
MW (SD)	5,62 (1,91)	6,26 (2,90)	5,95 (2,47)	6,88 (3,21)	6,60 (2,67)	6,75 (2,95)
Median	6,00	6,00	6,00	6,00	7,00	6,00

Q1: Q3	5,0: 7,0	5,0: 8,0	5,0: 8,0	5,0: 9,0	4,0: 8,0	5,0: 8,0
Min: Max	2: 8	0: 12	0: 12	2: 16	2: 12	2: 16
<i>Histological Grade ohne Lamina propria Fibrose (0–63)</i>						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	27,43 (7,49)	26,78 (7,66)	27,09 (7,50)	26,71 (8,94)	30,09 (8,33)	28,35 (8,75)
Median	29,00	26,00	27,00	27,00	30,00	28,00
Q1: Q3	21,0: 32,0	23,0: 33,0	21,5: 32,5	20,0: 34,0	25,0: 35,0	22,0: 35,0
Min: Max	12: 43	12: 40	12: 43	11: 50	11: 47	11: 50
<i>Histological Stage ohne Lamina propria Fibrose (0–63)</i>						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	28,48 (5,96)	27,30 (6,42)	27,86 (6,16)	25,88 (7,14)	29,38 (6,05)	27,58 (6,81)
Median	31,00	27,00	27,50	26,50	30,00	29,00
Q1: Q3	25,0: 32,0	25,0: 31,0	25,0: 32,0	21,0: 31,0	26,0: 33,0	24,0: 33,0
Min: Max	16: 38	13: 41	13: 41	10: 38	14: 40	10: 40
<i>Histological Grade Durchschnittswert (0–3)</i>						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	1,31 (0,37)	1,25 (0,37)	1,28 (0,37)	1,25 (0,43)	1,42 (0,40)	1,34 (0,42)
Median	1,38	1,24	1,29	1,27	1,46	1,31
Q1: Q3	1,00: 1,52	1,00: 1,66	1,00: 1,57	0,95: 1,62	1,13: 1,67	1,07: 1,64
Min: Max	0,6: 2,0	0,5: 1,8	0,5: 2,0	0,5: 2,4	0,5: 2,2	0,5: 2,4
<i>Histological Stage Durchschnittswert (0–3)</i>						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	1,38 (0,28)	1,31 (0,32)	1,35 (0,30)	1,24 (0,35)	1,42 (0,30)	1,33 (0,34)
Median	1,52	1,29	1,30	1,29	1,51	1,38

Q1: Q3	1,19: 1,57	1,17: 1,58	1,17: 1,58	1,00: 1,50	1,24: 1,61	1,14: 1,57
Min: Max	0,8: 1,8	0,6: 2,0	0,6: 2,0	0,5: 1,8	0,7: 1,9	0,5: 1,9

1: Berechnet aus der 14-tägigen Beobachtungsperiode vor Gabe der ersten Dosis

DSQ: *Dysphagia Symptom Questionnaire*; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-EREFS: EoE-Endoskopischer Referenzscore; EoE-IQ: *EoE-Impact Questionnaire*; EoE-SQ: *EoE-Symptom Questionnaire*; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; k. A.: Keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PGIS: *Patient Global Impression of Severity of Dysphagia*; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung

Tabelle 3: Charakterisierung der Teilpopulation 1: Vorherige und aktuelle Therapien

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	21	23	44	34	32	66
<u>Vorherige TCS für EoE n (%)</u>						
Ja	21 (100)	23 (100)	44 (100)	34 (100)	32 (100)	66 (100)
Nein	0	0	0	0	0	0
<u>Vorherige TCS für EoE wirksam</u>						
n	21	23	44	34	32	66
Ja	0	0	0	0	0	0
Nein	21 (100)	23 (100)	44 (100)	34 (100)	32 (100)	66 (100)
<u>Vorherige Ösophagusbiopsie mit ≥ 15 eos/hpf nach achtwöchiger PPI-Therapie</u>						
Ja	18 (85,7)	17 (73,9)	35 (79,5)	21 (61,8)	21 (65,6)	42 (63,6)
Nein	3 (14,3)	6 (26,1)	9 (20,5)	13 (38,2)	11 (34,4)	24 (36,4)
<u>PPI-Therapie bei Randomisierung (IWRS)</u>						

Keine PPI	6 (28,6)	11 (47,8)	17 (38,6)	10 (29,4)	9 (28,1)	19 (28,8)
PPI	15 (71,4)	12 (52,2)	27 (61,4)	24 (70,6)	23 (71,9)	47 (71,2)
<u>PPI-Therapie bei Randomisierung (EDC)</u>						
Keine PPI	5 (23,8)	9 (39,1)	14 (31,8)	8 (23,5)	9 (28,1)	17 (25,8)
PPI	16 (76,2)	14 (60,9)	30 (68,2)	26 (76,5)	23 (71,9)	49 (74,2)
<u>Vorherige Ösophagusdilatation</u>						
Ja	11 (52,4)	13 (56,5)	24 (54,5)	16 (47,1)	16 (50,0)	32 (48,5)
Nein	10 (47,6)	10 (43,5)	20 (45,5)	18 (52,9)	16 (50,0)	34 (51,5)
<u>Anzahl vorheriger Ösophagusdilatationen</u>						
n	11	13	24	16	16	32
MW (SD)	2,45 (1,57)	2,38 (1,26)	2,42 (1,38)	2,44 (2,66)	2,63 (3,32)	2,53 (2,96)
Median	2,00	3,00	2,00	1,00	1,00	1,00
Q1: Q3	1,0: 4,0	1,0: 3,0	1,0: 3,0	1,0: 3,0	1,0: 3,0	1,0: 3,0
Min: Max	1: 5	1: 4	1: 5	1: 10	1: 14	1: 14
<u>Anzahl vorheriger Ösophagusdilatationen n (%)</u>						
1	4 (19,0)	5 (21,7)	9 (20,5)	11 (32,4)	9 (28,1)	20 (30,3)
2	3 (14,3)	1 (4,3)	4 (9,1)	1 (2,9)	2 (6,3)	3 (4,5)
≥ 3	4 (19,0)	7 (30,4)	11 (25,0)	4 (11,8)	5 (15,6)	9 (13,6)
<u>Alter zum Zeitpunkt der ersten vorherigen Ösophagusdilatation (Jahre)</u>						
n	11	13	24	16	16	32
MW (SD)	30,18 (14,91)	34,31 (13,07)	32,42 (13,79)	30,69 (9,30)	34,50 (11,71)	32,59 (10,58)
Median	26	34	28	30	33	33
Q1: Q3	19,0: 41,0	25,00: 46,0	20,50: 43,0	27,0: 33,5	26,5: 43,5	27,0: 36,5

Min: Max	11: 62	14: 54	11: 62	16: 57	15: 56	15: 57
<u>Altersgruppe zum Zeitpunkt der ersten vorherigen Ösophagusdilatation n (%)</u>						
≤ 11 Jahre	1 (4,8)	0	1 (2,3)	-	-	-
≥ 12–18 Jahre	1 (4,8)	1 (4,3)	2 (4,5)	2 (5,9)	2 (6,3)	4 (6,1)
≥ 19–24 Jahre	3 (14,3)	2 (8,7)	5 (11,4)	1 (2,9)	1 (3,1)	2 (3,0)
≥ 25–50 Jahre	5 (23,8)	9 (39,1)	14 (31,8)	12 (35,3)	11 (34,4)	23 (34,8)
> 50 Jahre	1 (4,8)	1 (4,3)	2 (4,5)	1 (2,9)	2 (6,3)	3 (4,5)
<u>Vorherige Anwendung von TCS und vorherige Ösophagusdilatation</u>						
Ja	11 (52,4)	13 (56,5)	24 (54,5)	16 (47,1)	16 (50,0)	32 (48,5)
Nein	10 (47,6)	10 (43,5)	20 (45,5)	18 (52,9)	16 (50,0)	34 (51,5)
<u>Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings</u>						
Ja	9 (42,9)	12 (52,2)	21 (47,7)	10 (29,4)	11 (34,4)	21 (31,8)
Nein	12 (57,1)	11 (47,8)	23 (52,3)	24 (70,6)	21 (65,6)	45 (68,2)
<u>Eliminationsdiät in der Vergangenheit</u>						
Ja	12 (57,1)	17 (73,9)	29 (65,9)	20 (58,5)	22 (68,8)	42 (63,6)
Nein	9 (42,9)	6 (26,1)	15 (34,1)	14 (41,2)	10 (31,3)	24 (36,4)
<u>Eliminationsdiät für EoE zum Zeitpunkt des Screenings n (%)</u>						
Ja	2 (9,5)	3 (13,0)	5 (11,4)	8 (23,5)	5 (15,6)	13 (19,7)
Nein	19 (90,5)	20 (87,0)	39 (88,6)	26 (76,5)	27 (84,4)	53 (80,3)
<u>Auf einer allergiebasierten Eliminationsdiät beim Screening</u>						
Ja	7 (33,3)	11 (47,8)	18 (40,9)	8 (23,5)	9 (28,1)	17 (25,8)
Nein	14 (66,7)	12 (52,2)	26 (59,1)	26 (76,5)	23 (71,9)	49 (74,2)

EDC: *Electronic data capture*, EoE: Eosinophile Ösophagitis; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; IWRS: *Interactive web response system*, MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; TCS: Topische Kortikosteroide

Tabelle 4: Charakterisierung der Teilpopulation 1: Biomarker zu Baseline

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	21	23	44	34	32	66
Eosinophilenzahl im peripheren Blut (Giga/l)						
n	21	23	44	33	32	65
MW (SD)	0,51 (0,24)	0,44 (0,22)	0,47 (0,23)	0,40 (0,22)	0,45 (0,20)	0,42 (0,21)
Median	0,47	0,43	0,45	0,38	0,47	0,43
Q1: Q3	0,32: 0,60	0,26: 0,61	0,27: 0,61	0,25: 0,50	0,30: 0,56	0,28: 0,51
Min: Max	0,2: 1,1	0,1: 0,9	0,1: 1,1	0,1: 1,1	0,1: 0,9	0,1: 1,1
Eosinophilenzahl im peripheren Blut n (%)						
< 0,15 Giga/l	0	2 (8,7)	2 (4,5)	3 (9,1)	2 (6,3)	5 (7,7)
≥ 0,15–< 0,30 Giga/l	5 (23,8)	6 (26,1)	11 (25,0)	8 (24,2)	6 (18,8)	14 (21,5)
≥ 0,30–< 0,50 Giga/l	6 (28,6)	6 (26,1)	12 (27,3)	12 (36,4)	11 (34,4)	23 (35,4)
≥ 0,50 Giga/l	10 (47,6)	9 (39,1)	19 (43,2)	10 (30,3)	13 (40,6)	23 (35,4)
Gesamt-IgE im Serum (IU/ml)						
n	21	23	44	34	32	66
MW (SD)	252,05 (320,59)	441,50 (723,84)	351,08 (570,11)	461,04 (1543,99)	379,06 (633,25)	421,29 (1184,59)

Median	100,00	148,00	139,00	108,00	163,00	131,50
Q1: Q3	41,80: 275,00	68,20: 629,00	48,15: 581,50	48,6: 287,0	58,8: 475,5	48,6: 315,0
Min: Max	5,7: 992,0	9,0: 3465,0	5,7: 3465,0	10,1: 9083,0	5,2: 3416,0	5,2: 9083,0
IgE: Immunglobulin E; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung						

Tabelle 5: Charakterisierung der Teilpopulation 1: Begleiterkrankungen zu Studienbeginn und zugehörige Krankheitscharakteristika

Studie	EE-1774 Teil A			EE-1774 Teil B		
	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfall- therapie	Gesamt
N	21	23	44	34	32	66
<u>Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte n (%)</u>						
Ja	4 (19,0)	4 (17,4)	8 (18,2)	8 (23,5)	6 (18,8)	14 (21,2)
Nein	17 (81,0)	19 (82,6)	36 (81,8)	26 (76,5)	26 (81,3)	52 (78,8)
<u>Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) (0–28)</u>						
n	4	3	7	8	4	12
MW (SD)	12,25 (9,74)	1,33 (1,15)	7,57 (9,05)	8,38 (5,58)	0,25 (0,50)	5,67 (5,99)
Median	13,00	2,00	2,00	9,50	0,00	3,50
Q1: Q3	5,0: 19,5	0,0: 2,0	0,0: 16,0	3,5: 12,5	0,0: 0,5	0,0: 10,5
Min: Max	0: 23	0: 2	0: 23	0: 16	0: 1	0: 16
<u>Asthma bronchiale in der Vorgeschichte n (%)</u>						
Ja	9 (42,9)	7 (30,4)	16 (36,4)	10 (29,4)	12 (37,5)	22 (33,3)
Nein	12 (57,1)	16 (69,6)	28 (63,6)	24 (70,6)	20 (62,5)	44 (66,7)
<u>Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) (0–6)</u>						

n	7	7	14	10	9	19
MW (SD)	0,60 (0,60)	0,97 (1,16)	0,79 (0,91)	0,64 (0,68)	1,58 (1,38)	1,08 (1,14)
Median	0,60	0,40	0,50	0,30	1,20	1,00
Q1: Q3	0,00: 1,2	0,0: 2,4	0,0: 1,2	0,2: 1,0	0,4: 2,8	0,2: 2,0
Min: Max	0,0: 1,2	0,0: 2,6	0,0: 2,6	0,0: 2,0	0,0: 3,8	0,0: 3,8
Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte n (%)						
Ja	11 (52,4)	14 (60,9)	25 (56,8)	22 (64,7)	21 (65,6)	43 (65,2)
Nein	10 (47,6)	9 (39,1)	19 (43,2)	12 (35,3)	11 (34,4)	23 (34,8)
Total Nasal Symptom Score (TNSS) (0–9)						
n	8	12	20	22	18	40
MW (SD)	3,63 (2,20)	3,42 (2,47)	3,50 (2,31)	3,05 (2,15)	2,33 (2,40)	2,73 (2,26)
Median	4,00	3,00	3,50	3,50	2,00	2,50
Q1: Q3	2,00: 5,50	1,00: 6,00	1,00: 6,00	1,0: 5,0	0,0: 4,0	0,5: 5,0
Min: Max	0,0: 6,0	0,0: 7,0	0,0: 7,0	0,0: 6,0	0,0: 7,0	0,0: 7,0
Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ(S)+12) (0–6)						
n	8	12	20	22	18	40
MW (SD)	1,30 (0,77)	0,97 (0,86)	1,10 (0,82)	1,35 (0,89)	1,40 (1,51)	1,38 (1,19)
Median	1,13	0,79	0,89	1,54	0,70	1,30
Q1: Q3	0,95: 1,98	0,48: 1,07	0,61: 1,48	0,71: 2,11	0,32: 2,46	0,34: 2,16
Min: Max	0,0: 2,3	0,0: 3,0	0,0: 3,0	0,0: 2,8	0,0: 4,8	0,0: 4,8
ACQ-5: <i>Asthma Control Questionnaire-5</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; RQLQ(S)+12: <i>Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; SD: Standardabweichung; TNSS: <i>Total Nasal Symptom Score</i>						

Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte für Teilpopulation 1

Tabelle 6: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab für Teilpopulation 1

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Mortalität			
Anzahl UE mit Todesfolge	Keine Ereignisse aufgetreten		Größerer oder geringerer Nutzen nicht belegt
Morbidität			
Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)			
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	OR	19,79 [5,23; 74,85] < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	9,14 [2,90; 28,84] 0,0002	
	RD	48,39 [32,85; 63,93] < 0,0001	
DSQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	OR	2,71 [1,19; 6,17] 0,0173	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,58 [1,05; 2,40] 0,0293	
	RD	24,03 [4,70; 43,35] 0,0176	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2,3 und 4)	OR	2,50 [1,10; 5,64] 0,0279	
	RR	1,70 [1,05; 2,76] 0,0324	
	RD	21,72 [2,85; 40,59] 0,0273	
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert	MWD	-11,12 [-17,043; -5,207] 0,0002	
	Hedges'g	-0,74 [-1,138; -0,348]	
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert	MWD	-15,68 [-24,045; -7,322] 0,0002	
	Hedges'g	-0,74 [-1,134; -0,345]	
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert	MWD	-4,66 [-7,658; -1,660] 0,0023	
	Hedges'g	-0,61 [-1,006; -0,218]	
EoE-SQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	OR	2,30 [0,99; 5,38] 0,0539	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,65 [0,98; 2,78] 0,0588	
	RD	19,42 [0,61; 38,23] 0,0479	
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-2,87 [-4,757; -0,978] 0,0029	
	Hedges'g	-0,63 [-1,049; -0,216]	
Veränderung des Symptoms	MWD	-1,46 [-2,385; -0,535] 0,0020	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	Hedges'g	-0,65 [-1,064; -0,239]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,26 [-1,017; 0,507] 0,5114	
	Hedges'g	-0,14 [-0,553; 0,275]	
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,13 [-2,036; -0,231] 0,0139	
	Hedges'g	-0,53 [-0,943; -0,107]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	OR	3,28 [1,31; 8,21] 0,0113	
	RR	2,21 [1,22; 4,01] 0,0091	
	RD	23,00 [5,38; 40,62] 0,0141	
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-2,44 [-3,587; -1,285] < 0,0001	
	Hedges'g	-0,88 [-1,293; -0,463]	
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,51 [-0,867; -0,157] 0,0047	
	Hedges'g	-0,59 [-1,007; -0,182]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,28 [-0,622; 0,063] 0,1097	
	Hedges'g	-0,34 [-0,751; 0,076]	
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,60 [-0,997; -0,208] 0,0028	
	Hedges'g	-0,63 [-1,046; -0,218]	
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,62 [-1,031; -0,210] 0,0031	
	Hedges'g	-0,63 [-1,050; -0,214]	
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,45 [-0,736; -0,154] 0,0027	
	Hedges'g	-0,63 [-1,035; -0,217]	
Dysphagie-PGIC			
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2)	OR	6,59 [2,43; 17,89] <0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,68 [1,26; 2,23] 0,0004	
	RD	35,40 [19,26; 51,55] <0,0001	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	OR	5,81 [2,50; 13,53] < 0,0001	
	RR	2,29 [1,49; 3,51] 0,0002	
	RD	42,38 [24,65; 60,11] < 0,0001	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)	OR	4,23 [1,57; 11,40] 0,0035	
	RR	2,81 [1,33; 5,94] 0,0070	
	RD	25,54 [9,45; 41,63] 0,0019	
Dysphagie-PGIS			
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	OR	4,35 [1,57; 12,02] 0,0028	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	2,98 [1,37; 6,47] 0,0057	
	RD	25,45 [9,55; 41,36] 0,0017	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	OR	1,12 [0,52; 2,46] 0,7720	
	RR	1,06 [0,70; 1,62] 0,7728	
	RD	2,88 [-16,24; 22,00] 0,7675	
Notfalltherapie			
Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie	OR	0,34 [0,03; 3,62] 0,3581	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,34 [0,03; 3,92] 0,7893	
	RD	-3,53 [-10,74; 3,68] 0,3374	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EoE-IQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	OR	2,77 [1,17; 6,56] 0,0207	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,76 [1,15; 2,69] 0,0086	
	RD	21,93 [3,43; 40,43] 0,0224	
Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert	MWD	-0,43 [-0,672; -0,180] 0,0007	
	Hedges'g	-0,71 [-1,120; -0,301]	
Verträglichkeit			
Gesamtraten			
UE	OR	2,32 [0,78; 6,83] 0,1268	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,13 [0,95; 1,34] 0,1686	
	RD	10,27 [-3,77; 24,31] 0,1498	
Schwere UE	OR	1,60 [0,24; 10,52] 0,6197	
	RR	1,55 [0,27; 8,83] 0,6205	
	RD	2,04 [-11,12; 15,19] 0,7596	
SUE	OR	2,13 [0,18; 25,47] 0,5460	
	RR	2,06 [0,19; 22,24] 0,5474	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	RD	2,08 [-8,17; 12,33] 0,6881	
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	1,03 [0,06; 17,81] 0,9824	
	RR	1,03 [0,07; 16,30] 0,9824	
	RD	0,06 [-8,44; 8,55] 0,9895	
UESI	OR	2,74 [0,49; 15,33] 0,2474	
	RR	2,51 [0,51; 12,43] 0,2578	
	RD	6,09 [-8,07; 20,25] 0,3957	
UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR	0,97 [0,40; 2,31] 0,9370	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,97 [0,51; 1,84] 0,9149	
	RD	-0,25 [-16,76; 16,27] 0,9765	
PT: Übelkeit	OR	0,39 [0,09; 1,61] 0,1899	
	RR	0,42 [0,11; 1,57] 0,1944	
	RD	-7,55 [-18,47; 3,36] 0,1727	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR	0,29 [0,07; 1,16] 0,0805	
	RR	0,34 [0,10; 1,20] 0,0926	
	RD	-11,94 [-27,64; 3,77] 0,1348	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR	0,50 [0,15; 1,63] 0,2501	
	RR	0,55 [0,19; 1,56] 0,2586	
	RD	-8,30 [-20,87; 4,28] 0,1937	
PT: Kopfschmerzen EE-1774 Teil B	OR	1,43 [0,28; 7,18] 0,6603	
	RR	1,38 [0,32; 5,82] 0,6608	
	RD	3,41 [-11,97; 18,79] 0,6593	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,22 [0,56; 2,63] 0,6121	
	RR	1,13 [0,73; 1,74] 0,5953	
	RD	4,75 [-14,03; 23,52] 0,6172	
PT: Erythem an der Injektionsstelle	OR	0,97 [0,29; 3,26] 0,9559	
	RR	0,95 [0,32; 2,81] 0,9293	
	RD	1,06 [-11,01; 13,14] 0,8616	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	0,98 [0,37; 2,61] 0,9647	
	RR	0,98 [0,44; 2,19] 0,9636	
	RD	-0,30 [-15,21; 14,61] 0,9683	
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	OR	2,92 [0,72; 11,85] 0,1333	
	RR	2,63 [0,73; 9,53] 0,1390	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	RD	8,99 [-2,24; 20,22] 0,1156	
PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	OR	1,47 [0,43; 5,05] 0,5405	
	RR	1,43 [0,48; 4,26] 0,5158	
	RD	1,53 [-10,58; 13,63] 0,8029	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	4,50 [1,77; 11,45] 0,0019	
	RR	2,94 [1,44; 6,01] 0,0034	
	RD	29,28 [13,06; 45,51] 0,0005	
PT: Nasopharyngitis EE-1774 Teil A	OR	7,44 [0,73; 75,68] 0,0901	
	RR	NE	
	RD	NE	
SOC: Untersuchungen	OR	1,19 [0,34; 4,23] 0,7838	
	RR	1,16 [0,37; 3,64] 0,7929	
	RD	2,21 [-9,36; 13,79] 0,7055	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	1,29 [0,46; 3,62] 0,6226	
	RR	1,23 [0,52; 2,90] 0,6344	
	RD	4,02 [-9,97; 18,01] 0,5704	
SOC: Psychische Erkrankungen EE-1774 Teil A ^a	OR	7,44 [0,73; 75,68] 0,0901	
	RR	NE	
	RD	NE	
SOC: Psychische Erkrankungen EE-1774 Teil B	OR	0,48 [0,08; 2,95] 0,4244	
	RR	0,52 [0,10; 2,71] 0,4277	
	RD	-5,87 [-20,08; 8,34] 0,4122	
SOC: Augenerkrankungen EE-1774 Teil A ^a	OR	7,44 [0,73; 75,68] 0,0901	
	RR	NE	
	RD	NE	

Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studienteile EE-1774 A und B. Sofern die Kriterien der Dossievorlage nicht auf die Darstellung der SOC und PT der IPD-Meta-Analyse zutreffen, werden die Ergebnisse auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Die Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind in grau hervorgehoben und die Effektschätzer markiert.

a: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio nach Yusuf et al. berechnet und dargestellt.

DSQ: *Dysphagia Symptom Questionnaire*; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: *EoE-Impact Questionnaire*; EoE-SQ: *EoE-Symptom Questionnaire*; EOS: Intraepitheliale ösophageale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; KI: Konfidenzintervall; MWD: adjustierte Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PGIC: *Patient Global Impression of Change of Dysphagia*; PGIS: *Patient Global Impression of Severity of Dysphagia*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

Mortalität

Tabelle 7: Ergebnisse für Mortalität für Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NB
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	0 (0,0)	33	0 (0,0)	NB
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	0 (0,0)	54	0 (0,0)	NB

Die Analysen beruhen auf der SAF-Population.
 KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio;
 QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: *Safety Analysis Set*

Morbidität

Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl

Tabelle 8: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf für Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A^d					
24 Wochen	23	12 (52,2) / 0 (0,0)	21	0 (0,0) / 0 (0,0)	11,22 [4,48; 28,12] < 0,0001 NE 56,75 [36,37; 77,12] 0,0001
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	16 (50,0) / 0 (0,0)	34	3 (8,8) / 0 (0,0)	12,68 [2,96; 54,36] 0,0006 6,01 [1,88; 19,21] 0,0025 41,69 [20,46; 62,92] 0,0005

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	28 (50,9) / 0 (0,0)	55	3 (5,5) / 0	19,79 [5,23; 74,85] < 0,0001 9,14 [2,90; 28,84] 0,0002 48,39 [32,85; 63,93] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten					
b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.					
c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.					
d: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet.					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)

Tabelle 9: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 12,6 Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	15 (65,2) / 1 (4,3)	21	6 (28,6) / 0 (0,0)	4,29 [1,11; 16,64] 0,0350 2,13 [1,02; 4,42] 0,0429 36,93 [7,61; 66,26] 0,0335
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	19 (59,4) / 2 (6,3)	34	14 (41,2) / 1 (2,9)	2,04 [0,71; 5,82] 0,1842 1,35 [0,81; 2,24] 0,2518 17,25 [-7,67; 42,16] 0,1872
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	34 (61,8) / 3 (5,5)	55	20 (36,4) / 1 (1,8)	2,71 [1,19; 6,17] 0,0173 1,58 [1,05; 2,40] 0,0293 24,03 [4,70; 43,35] 0,0176

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

Tabelle 10: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	10 (43,5) / 1 (4,3)	21	6 (28,6) / 0 (0,0)	1,52 [0,41; 5,67] 0,5311 1,28 [0,55; 2,95] 0,5695 11,54 [-18,07; 41,15] 0,5539
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	19 (59,4) / 2 (6,3)	34	10 (29,4) / 1 (2,9)	3,34 [1,15; 9,70] 0,0268 1,91 [1,03; 3,53] 0,0391 30,08 [6,48; 53,69] 0,0198
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	29 (52,7) / 3 (5,5)	55	16 (29,1) / 1 (1,8)	2,50 [1,10; 5,64] 0,0279 1,70 [1,05; 2,76] 0,0324 21,72 [2,85; 40,59] 0,0273

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

Tabelle 11: Ergebnisse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	23	29,73 (13,840)	21	8,53 (12,555)	-23,74 (3,371)	21	37,34 (12,334)	17	28,00 (18,490)	-7,51 (4,059)	-16,23 [-26,132; -6,332] 0,0013	-1,07 [-1,721; -0,417]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	32	40,50 (10,190)	23	17,00 (17,189)	-22,92 (2,952)	33	38,00 (10,465)	26	24,07 (16,381)	-13,85 (3,049)	-9,06 [-16,832; -1,297] 0,0222	-0,60 [-1,119; -0,086]
Gepoolte Population												
24 Wochen	55	36,00 (12,899)	44	13,22 (15,610)	-22,93 (2,152)	54	37,75 (11,119)	43	25,55 (17,086)	-11,81 (2,422)	-11,12 [-17,043; -5,207] 0,0002	-0,74 [-1,138; -0,348]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 - < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: <i>End of Treatment</i> ; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 12: Ergebnisse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	23	42,04 (22,686)	21	10,88 (16,631)	-34,74 (4,720)	21	53,35 (21,722)	17	39,06 (28,361)	-11,50 (5,601)	-23,24 [-36,889; -9,587] 0,0008	-1,09 [-1,733; -0,450]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	32	56,12 (18,133)	23	23,03 (25,661)	-32,72 (4,212)	33	52,61 (20,344)	26	32,59 (24,966)	-20,42 (4,362)	-12,30 [-23,394; -1,205] 0,0298	-0,57 [-1,086; -0,056]
Gepoolte Population												
24 Wochen	55	50,23 (21,156)	44	17,50 (22,410)	-33,09 (3,041)	54	52,90 (20,690)	43	35,00 (26,181)	-17,41 (3,425)	-15,68 [-24,045; -7,322] 0,0002	-0,74 [-1,134; -0,345]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 13: Ergebnisse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	23	12,31 (9,613)	21	2,35 (4,290)	-11,03 (1,527)	21	16,00 (10,431)	17	10,82 (10,982)	-4,02 (1,786)	-7,01 [-11,341; -2,674] 0,0015	-1,02 [-1,643; -0,387]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	32	15,62 (10,682)	23	5,98 (9,513)	-9,57 (1,601)	33	14,61 (10,926)	26	8,63 (10,345)	-6,27 (1,685)	-3,30 [-7,539; 0,938] 0,1269	-0,40 [-0,903; 0,112]
Gepoolte Population												
24 Wochen	55	14,24 (10,289)	44	4,32 (7,612)	-10,11 (1,088)	54	15,15 (10,659)	43	9,44 (10,386)	-5,45 (1,230)	-4,66 [-7,658; -1,660] 0,0023	-0,61 [-1,006; -0,218]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels multipler Imputation (MI) ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

EoE-Symptom Questionnaire (EoE-SQ)

Tabelle 14: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	11 (47,8) / 2 (8,7)	21	7 (33,3) / 1 (4,8)	2,06 [0,55; 7,72] 0,2832 1,45 [0,66; 3,18] 0,3551 17,19 [-12,52; 46,91] 0,3104
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	15 (46,9) / 2 (6,3)	34	10 (29,4) / 2 (5,9)	2,54 [0,80; 8,05] 0,1122 1,88 [0,92; 3,85] 0,0827 21,56 [-2,92; 46,04] 0,0900
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	26 (47,3) / 4 (7,3)	55	17 (30,9) / 3 (5,5)	2,30 [0,99; 5,38] 0,0539 1,65 [0,98; 2,78] 0,0588 19,42 [0,61; 38,23] 0,0479
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt. c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	10 (43,5) / 1 (4,3)	21	4 (19,0) / 0 (0,0)	3,37 [0,74; 15,30] 0,1147 2,17 [0,88; 5,35] 0,0917 22,48 [-3,80; 48,76] 0,1235
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	14 (43,8) / 2 (6,3)	34	7 (20,6) / 0 (0,0)	2,92 [0,92; 9,32] 0,0699 1,98 [0,92; 4,24] 0,0795 23,64 [0,84; 46,43] 0,0512
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	24 (43,6) / 3 (5,5)	55	11 (20,0) / 0 (0,0)	3,28 [1,31; 8,21] 0,0113 2,21 [1,22; 4,01] 0,0091 23,00 [5,38; 40,62] 0,0141
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt. c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	10,30 (6,952)	20	3,75 (4,216)	-6,60 (0,969)	19	12,16 (8,098)	17	8,89 (7,136)	-2,12 (1,080)	-4,48 [-7,043; -1,911] 0,0006	-1,14 [-1,791; -0,486]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	13,04 (6,619)	24	6,83 (6,424)	-5,09 (1,101)	33	10,09 (7,887)	29	7,16 (6,053)	-3,23 (1,019)	-1,86 [-4,502; 0,788] 0,1688	-0,38 [-0,916; 0,160]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	11,87 (6,826)	44	5,54 (5,751)	-5,84 (0,742)	52	10,85 (7,949)	46	7,75 (6,464)	-2,97 (0,767)	-2,87 [-4,757; -0,978] 0,0029	-0,63 [-1,049; -0,216]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 17: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	3,85 (2,455)	20	0,75 (1,585)	-2,80 (0,511)	19	3,95 (3,135)	17	3,19 (2,918)	-0,16 (0,573)	-2,64 [-3,991; -1,293] 0,0001	-1,27 [-1,918; -0,621]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	4,56 (2,439)	24	1,92 (2,523)	-2,38 (0,505)	33	3,61 (2,926)	29	2,26 (2,697)	-1,61 (0,466)	-0,77 [-1,984; 0,439] 0,2113	-0,34 [-0,878; 0,194]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	4,26 (2,445)	44	1,42 (2,228)	-2,60 (0,365)	52	3,73 (2,978)	46	2,60 (2,791)	-1,14 (0,376)	-1,46 [-2,385; -0,535] 0,0020	-0,65 [-1,064; -0,239]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 - < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 18: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	2,15 (2,889)	20	1,25 (2,381)	-1,10 (0,416)	19	3,42 (3,097)	17	2,35 (2,784)	-0,67 (0,466)	-0,43 [-1,550; 0,683] 0,4463	-0,26 [-0,918; 0,404]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	3,48 (2,637)	24	2,32 (2,502)	-0,75 (0,435)	33	2,58 (2,905)	29	1,92 (2,300)	-0,63 (0,398)	-0,13 [-1,161; 0,910] 0,8121	-0,06 [-0,600; 0,470]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	2,91 (2,796)	44	1,87 (2,487)	-0,87 (0,301)	52	2,88 (2,975)	46	2,08 (2,470)	-0,62 (0,309)	-0,26 [-1,017; 0,507] 0,5114	-0,14 [-0,553; 0,275]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 19: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	4,30 (2,598)	20	1,75 (2,149)	-2,70 (0,491)	19	4,79 (3,409)	17	3,36 (2,770)	-1,35 (0,553)	-1,35 [-2,655; -0,052] 0,0415	-0,68 [-1,329; -0,026]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	5,00 (3,063)	24	2,52 (2,488)	-2,02 (0,507)	33	3,91 (2,983)	29	3,06 (2,491)	-1,15 (0,473)	-0,87 [-2,086; 0,352] 0,1634	-0,38 [-0,921; 0,156]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	4,70 (2,866)	44	2,20 (2,361)	-2,41 (0,354)	52	4,23 (3,141)	46	3,14 (2,577)	-1,28 (0,367)	-1,13 [-2,036; -0,231] 0,0139	-0,53 [-0,943; -0,107]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels multipler Imputation (MI) ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 20: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	10,25 (3,059)	20	6,70 (1,895)	-3,59 (0,581)	19	12,11 (3,784)	17	10,70 (4,199)	-0,76 (0,648)	-2,83 [-4,398; -1,256] 0,0004	-1,21 [-1,881; -0,537]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	13,44 (4,318)	24	8,86 (3,485)	-4,04 (0,670)	33	11,82 (4,786)	29	10,07 (4,079)	-2,02 (0,625)	-2,03 [-3,635; -0,422] 0,0133	-0,68 [-1,211; -0,141]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	12,09 (4,117)	44	7,97 (3,117)	-3,95 (0,455)	52	11,92 (4,410)	46	10,27 (4,088)	-1,52 (0,469)	-2,44 [-3,587; -1,285] < 0,0001	-0,88 [-1,293; -0,463]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 21: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	2,55 (0,999)	20	1,30 (0,657)	-1,22 (0,213)	19	2,63 (1,342)	17	2,12 (1,133)	-0,37 (0,238)	-0,84 [-1,407; -0,282] 0,0033	-0,97 [-1,619; -0,324]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	2,81 (1,039)	24	1,62 (0,897)	-1,16 (0,190)	33	2,52 (1,228)	29	1,84 (1,029)	-0,81 (0,175)	-0,34 [-0,797; 0,109] 0,1367	-0,41 [-0,939; 0,128]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	2,70 (1,020)	44	1,49 (0,815)	-1,18 (0,140)	52	2,56 (1,259)	46	1,94 (1,066)	-0,66 (0,144)	-0,51 [-0,867; -0,157] 0,0047	-0,59 [-1,007; -0,182]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 - < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 22: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	1,70 (0,923)	20	1,40 (0,754)	-0,34 (0,157)	19	2,32 (1,250)	17	1,95 (1,067)	-0,06 (0,181)	-0,28 [-0,708; 0,157] 0,2124	-0,43 [-1,109; 0,247]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	2,67 (1,240)	24	1,86 (0,996)	-0,62 (0,207)	33	2,12 (1,244)	29	1,89 (1,008)	-0,37 (0,189)	-0,26 [-0,756; 0,237] 0,3052	-0,28 [-0,820; 0,257]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	2,26 (1,206)	44	1,67 (0,926)	-0,49 (0,135)	52	2,19 (1,237)	46	1,91 (1,020)	-0,21 (0,139)	-0,28 [-0,622; 0,063] 0,1097	-0,34 [-0,751; 0,076]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 23: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	2,50 (0,889)	20	1,55 (0,686)	-1,03 (0,208)	19	2,74 (1,368)	17	2,57 (1,331)	-0,17 (0,232)	-0,86 [-1,407; -0,308] 0,0022	-1,01 [-1,664; -0,364]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	3,19 (1,415)	24	2,05 (1,158)	-1,03 (0,225)	33	2,82 (1,424)	29	2,31 (1,176)	-0,63 (0,208)	-0,39 [-0,929; 0,142] 0,1501	-0,39 [-0,922; 0,141]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	2,89 (1,255)	44	1,84 (1,012)	-1,06 (0,156)	52	2,79 (1,391)	46	2,40 (1,226)	-0,46 (0,161)	-0,60 [-0,997; -0,208] 0,0028	-0,63 [-1,046; -0,218]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12-< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diene als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 24: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms "Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt" des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	2,10 (1,165)	20	1,45 (0,605)	-0,72 (0,201)	19	2,84 (1,068)	17	2,55 (1,116)	0,07 (0,230)	-0,79 [-1,352; -0,229] 0,0058	-0,99 [-1,702; -0,288]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	3,00 (1,330)	24	2,07 (1,203)	-0,83 (0,240)	33	2,91 (1,355)	29	2,57 (1,219)	-0,33 (0,221)	-0,50 [-1,070; 0,062] 0,0810	-0,47 [-1,001; 0,058]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	2,62 (1,328)	44	1,81 (1,036)	-0,84 (0,163)	52	2,88 (1,247)	46	2,55 (1,169)	-0,22 (0,165)	-0,62 [-1,031; -0,210] 0,0031	-0,63 [-1,050; -0,214]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 -< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Tabelle 25: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	1,40 (0,681)	20	1,00 (0,000)	-0,44 (0,166)	19	1,58 (0,769)	17	1,53 (0,951)	0,05 (0,188)	-0,49 [-0,930; -0,042] 0,0319	-0,72 [-1,369; -0,062]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	27	1,78 (1,050)	24	1,24 (0,566)	-0,42 (0,159)	33	1,45 (0,794)	29	1,56 (0,955)	0,02 (0,150)	-0,44 [-0,822; -0,056] 0,0246	-0,61 [-1,137; -0,078]
Gepoolte Population												
24 Wochen	47	1,62 (0,922)	44	1,14 (0,442)	-0,46 (0,115)	52	1,50 (0,780)	46	1,55 (0,946)	-0,02 (0,119)	-0,45 [-0,736; -0,154] 0,0027	-0,63 [-1,035; -0,217]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 - < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

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

Tabelle 26: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2) in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	21 (91,3)	21	8 (38,1)	14,89 [2,79; 79,53] 0,0002 2,62 [1,38; 4,97] 0,0033 55,87 [31,91; 79,84] < 0,0001
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	27 (84,4)	34	21 (61,8)	3,74 [1,00; 14,05] 0,0503 1,34 [1,00; 1,78] 0,0462 21,62 [1,46; 41,78] 0,0356
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	48 (87,3)	55	29 (52,7)	6,59 [2,43; 17,89] <0,0001 1,68 [1,26; 2,23] 0,0004 35,40 [19,26; 51,55] <0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko;					

Tabelle 27: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 der 1 ("sehr viel besser" oder "viel besser") in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	18 (78,3)	21	5 (23,8)	8,94 [2,23; 35,81] 0,0006 3,65 [1,42; 9,36] 0,0071 54,72 [28,35; 81,09] < 0,0001
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	24 (75,0)	34	13 (38,2)	4,37 [1,47; 13,03] 0,0069 1,83 [1,16; 2,88] 0,0096 34,07 [10,84; 57,31] 0,0040
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	42 (76,4)	55	18 (32,7)	5,81 [2,50; 13,53] < 0,0001 2,29 [1,49; 3,51] 0,0002 42,38 [24,65; 60,11] < 0,0001
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 28: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 ("sehr viel besser") in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	9 (39,1)	21	3 (14,3)	5,25 [1,05; 26,33] 0,0409 3,36 [0,95; 11,82] 0,0591 29,28 [4,50; 54,07] 0,0206
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	13 (40,6)	34	5 (14,7)	3,68 [1,04; 12,99] 0,0365 2,51 [0,98; 6,38] 0,0542 23,02 [1,99; 44,06] 0,0319
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	22 (40,0)	55	8 (14,5)	4,23 [1,57; 11,40] 0,0035 2,81 [1,33; 5,94] 0,0070 25,54 [9,45; 41,63] 0,0019
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

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

Tabelle 29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 ("keine Symptome") in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	11 (47,8)	21	5 (23,8)	3,47 [0,85; 14,19] 0,0878 2,18 [0,87; 5,48] 0,0976 26,15 [-0,94; 53,25] 0,0585
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	10 (31,3)	34	2 (5,9)	5,46 [1,21; 24,53] 0,0109 4,81 [1,17; 19,81] 0,0297 24,98 [5,61; 44,35] 0,0115
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	21 (38,2)	55	7 (12,7)	4,35 [1,57; 12,02] 0,0028 2,98 [1,37; 6,47] 0,0057 25,45 [9,55; 41,36] 0,0017
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B)					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 ("milde Symptome") in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	12 (52,2)	21	6 (28,6)	2,74 [0,74; 10,08] 0,1430 1,81 [0,81; 4,06] 0,1479 23,17 [-5,52; 51,86] 0,1135
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	15 (46,9)	34	19 (55,9)	0,64 [0,23; 1,79] 0,3999 0,81 [0,49; 1,33] 0,4043 -10,78 [-35,01; 13,46] 0,3835
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	27 (49,1)	55	25 (45,5)	1,12 [0,52; 2,46] 0,7720 1,06 [0,70; 1,62] 0,7728 2,88 [-16,24; 22,00] 0,7675
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Notfalltherapie

Tabelle 31: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil A^e					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	1 (4,8)	0,12 [0,00; 6,23] 0,2953 NE -4,14 [-12,84; 4,56] 0,3514

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	1 (3,1)	34	2 (5,9)	0,49 [0,04; 5,94] 0,5750 0,49 [0,04; 6,41] 0,5868 -3,12 [-13,67; 7,44] 0,5627
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	1 (1,8)	55	3 (5,5)	0,34 [0,03; 3,62] 0,3581 0,34 [0,03; 3,92] 0,7893 -3,53 [-10,74; 3,68] 0,3374
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt					
a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode berechnet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert des relativen Risikos und dem 95 %-KI.					
d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B).					
e: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet.					
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EoE-Impact Questionnaire (EoE-IQ)

Tabelle 32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	12 (52,2) / 1 (4,3)	21	6 (28,6) / 0 (0,0)	3,32 [0,79; 13,97] 0,1024 1,76 [0,88; 3,54] 0,1102 25,83 [-0,25; 51,92] 0,1107
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	16 (50,0) / 0 (0,0)	34	12 (35,3) / 0 (0,0)	2,32 [0,78; 6,87] 0,1303 1,68 [0,99; 2,85] 0,0546 21,25 [-3,91; 46,40] 0,0959

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	28 (50,9) / 1 (1,8)	55	18 (32,7) / 0 (0,0)	2,77 [1,17; 6,56] 0,0207 1,76 [1,15; 2,69] 0,0086 21,93 [3,43; 40,43] 0,0224
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt. c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre), der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 33: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil A												
24 Wochen	20	2,05 (0,581)	20	1,43 (0,515)	-0,62 (0,160)	19	2,43 (0,762)	17	2,13 (0,852)	-0,10 (0,172)	-0,52 [-0,942; -0,097] 0,0160	-0,83 [-1,512; -0,155]
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	26	2,58 (0,830)	23	1,56 (0,652)	-0,93 (0,131)	33	2,46 (0,820)	29	1,85 (0,675)	-0,59 (0,123)	-0,34 [-0,651; -0,024] 0,0351	-0,57 [-1,106; -0,040]
Gepoolte Population												
24 Wochen	46	2,35 (0,772)	43	1,51 (0,600)	-0,81 (0,099)	52	2,45 (0,792)	46	1,95 (0,749)	-0,38 (0,100)	-0,43 [-0,672; -0,180] 0,0007	-0,71 [-1,120; -0,301]
Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.												
a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 - < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren. Die Studienzugehörigkeit (A; B) diente als fixer Effekt.												
EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler												

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 34: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	21 (91,3)	21	18 (85,7)	1,75 [0,25; 12,34] 0,5662 1,07 [0,85; 1,33] 0,5684 5,59 [-13,85; 25,03] 0,5649
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	28 (87,5)	33	24 (72,7)	2,62 [0,70; 9,86] 0,1500 1,20 [0,94; 1,55] 0,1466 14,77 [-4,63; 34,18] 0,1332
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	49 (89,1)	54	42 (77,8)	2,32 [0,78; 6,83] 0,1268 1,13 [0,95; 1,34] 0,1686 10,27 [-3,77; 24,31] 0,1498
Gesamtrate schwere UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	3 (9,4)	33	2 (6,1)	1,60 [0,24; 10,68] 0,6204 1,55 [0,27; 8,95] 0,6212 3,31 [-9,91; 16,54] 0,6183
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	3 (5,5)	54	2 (3,7)	1.60 [0.24; 10.52] 0.6197 1.55 [0.27; 8.83] 0.6205 2.04 [-11.12; 15.19] 0.7596
Gesamtrate nicht-schwere UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	21 (91,3)	21	18 (85,7)	1,75 [0,25; 12,34] 0,5662 1,07 [0,85; 1,33] 0,5684 5,59 [-13,85; 25,03] 0,5649
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	28 (87,5)	33	24 (72,7)	2,62 [0,70; 9,86] 0,1500 1,20 [0,94; 1,55] 0,1466 14,77 [-4,63; 34,18] 0,1332

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	49 (89.1)	54	42 (77.8)	2,32 [0,78; 6,83] 0,1268 1,13 [0,95; 1,34] 0,1686 10,27 [-3,77; 24,31] 0,1498
Gesamtrate SUE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	2 (6,3)	33	1 (3,0)	2,13 [0,18; 25,98] 0,5469 2,06 [0,19; 22,66] 0,5483 3,22 [-7,21; 13,64] 0,5393
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	2 (3,6)	54	1 (1,9)	2,13 [0,18; 25,47] 0,5460 2,06 [0,19; 22,24] 0,5474 2,08 [-8,17; 12,33] 0,6881
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	1 (3,1)	33	1 (3,0)	1,03 [0,06; 18,22] 0,9824 1,03 [0,06; 16,66] 0,9824 0,09 [-8,47; 8,66] 0,9824
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	1 (1,8)	54	1 (1,9)	1,03 [0,06; 17,81] 0,9824 1,03 [0,07; 16,30] 0,9824 0,06 [-8,44; 8,55] 0,9895
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population.					
a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet.					
b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [23] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 35: Unerwünschte Ereignisse unter Nichtberücksichtigung der erkrankungsspezifischen Ereignisse (UE, schwere UE, SUE) in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	21 (91,3)	21	18 (85,7)	1,75 [0,25; 12,34] 0,5662 1,07 [0,85; 1,33] 0,5684 5,59 [-13,85; 25,03] 0,5649
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	27 (84,4)	33	23 (69,7)	2,35 [0,68; 8,05] 0,1714 1,21 [0,92; 1,59] 0,1701 14,68 [-5,82; 35,17] 0,1574
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	48 (87,3)	54	41 (75,9)	2,16 [0,77; 6,06] 0,1416 1,12 [0,94; 1,35] 0,1994 9,95 [-4,47; 24,38] 0,1741
Gesamtrate schwere UE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	3 (9,4)	33	2 (6,1)	1,60 [0,24; 10,68] 0,6204 1,55 [0,27; 8,95] 0,6212 3,31 [-9,91; 16,54] 0,6183
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	3 (5,5)	54	2 (3,7)	1,60 [0,24; 10,52] 0,6197 1,55 [0,27; 8,83] 0,6205 2,04 [-11,12; 15,19] 0,7596
Gesamtrate SUE					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	2 (6,3)	33	1 (3,0)	2,13 [0,18; 25,98] 0,5469 2,06 [0,19; 22,66] 0,5483 3,22 [-7,21; 13,64] 0,5393
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	2 (3,6)	54	1 (1,9)	2,13 [0,18; 25,47] 0,5460 2,06 [0,19; 22,24] 0,5474 2,08 [-8,17; 12,33] 0,6881

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population.					
a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet.					
b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [23] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 36: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund in Teilpopulation 1

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 55	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 54
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)
Oraler Herpes n (%)		
n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)
Brustkrebs		
n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; SOC: System-Organ-Klasse		

Tabelle 37: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind in Teilpopulation 1

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	6 (26,1)	21	7 (33,3)	0,71 [0,19; 2,69] 0,6022 0,78 [0,30; 2,01] 0,6027 -7,25 [-35,04; 20,55] 0,6015
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	8 (25,0)	33	7 (21,2)	1,24 [0,38; 4,02] 0,7185 1,18 [0,48; 2,92] 0,7188 3,79 [-17,10; 24,67] 0,7183
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	14 (25,5)	54	14 (25,9)	0,97 [0,40; 2,31] 0,9370 0,97 [0,51; 1,84] 0,9149 -0,25 [-16,76; 16,27] 0,9765
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	3 (14,3)	0,11 [0,01; 1,13] 0,0634 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	3 (9,4)	33	6 (18,2)	0,47 [0,10; 2,11] 0,3157 0,52 [0,14; 1,94] 0,3210 -8,81 [-25,72; 8,11] 0,3020
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	3 (5,5)	54	9 (16,7)	0,29 [0,07; 1,16] 0,0805 0,34 [0,10; 1,20] 0,0926 -11,94 [-27,64; 3,77] 0,1348
Erkrankungen des Nervensystems					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	1 (4,3)	21	4 (19,0)	0,19 [0,02; 2,02] 0,1651 0,23 [0,03; 2,00] 0,1773 -14,70 [-34,00; 4,61] 0,1319
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	4 (12,5)	33	5 (15,2)	0,80 [0,19; 3,39] 0,7583 0,82 [0,24; 2,87] 0,7586 -2,65 [-19,74; 14,44] 0,7575
Gepoolte Population					

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
24 Wochen	55	5 (9,1)	54	9 (16,7)	0,50 [0,15; 1,63] 0,2501 0,55 [0,19; 1,56] 0,2586 -8,30 [-20,87; 4,28] 0,1937
Kopfschmerzen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	4 (12,5)	33	3 (9,1)	1,43 [0,28; 7,18] 0,6603 1,38 [0,32; 5,82] 0,6608 3,41 [-11,97; 18,79] 0,6593
Übelkeit					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	1 (4,3)	21	3 (14,3)	0,27 [0,02; 3,06] 0,2842 0,30 [0,03; 2,89] 0,2919 -9,94 [-27,58; 7,70] 0,2620
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	2 (6,3)	33	4 (12,1)	0,48 [0,08; 2,95] 0,4244 0,52 [0,10; 2,71] 0,4277 -5,87 [-20,08; 8,34] 0,4122
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	3 (5,5)	54	7 (13,0)	0,39 [0,09; 1,61] 0,1899 0,42 [0,11; 1,57] 0,1944 -7,55 [-18,47; 3,36] 0,1727
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	9 (39,1)	21	9 (42,9)	0,86 [0,25; 2,96] 0,8030 0,91 [0,44; 1,90] 0,8029 -3,73 [-33,67; 26,22] 0,8029
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	16 (50,0)	33	13 (39,4)	1,54 [0,56; 4,19] 0,3940 1,27 [0,73; 2,22] 0,3961 10,61 [-13,91; 35,12] 0,3905
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	25 (45,5)	54	22 (40,7)	1,22 [0,56; 2,63] 0,6121 1,13 [0,73; 1,74] 0,5953 4,75 [-14,03; 23,52] 0,6172
Erythem an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	2 (8,7)	21	4 (19,0)	0,40 [0,06; 2,62] 0,3340 0,46 [0,09; 2,35] 0,3396 -10,35 [-31,32; 10,62] 0,3248

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	4 (12,5)	33	2 (6,1)	2,21 [0,36; 13,49] 0,3828 2,06 [0,39; 10,83] 0,3863 6,44 [-7,89; 20,77] 0,3727
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	6 (10,9)	54	6 (11,1)	0,97 [0,29; 3,26] 0,9559 0,95 [0,32; 2,81] 0,9293 1,06 [-11,01; 13,14] 0,8616
Reaktion an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	5 (21,7)	21	3 (14,3)	1,67 [0,33; 8,42] 0,5280 1,52 [0,40; 5,82] 0,5312 7,45 [-15,76; 30,66] 0,5205
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	5 (15,6)	33	7 (21,2)	0,69 [0,19; 2,51] 0,5649 0,74 [0,26; 2,13] 0,5664 -5,59 [-24,74; 13,56] 0,5620
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	10 (18,2)	54	10 (18,5)	0,98 [0,37; 2,61] 0,9647 0,98 [0,44; 2,19] 0,9636 -0,30 [-15,21; 14,61] 0,9683
Schwellung an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	3 (13,0)	21	1 (4,8)	3,00 [0,27; 33,61] 0,3640 2,74 [0,29; 25,97] 0,3711 8,28 [-8,71; 25,28] 0,3310
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	5 (15,6)	33	2 (6,1)	2,87 [0,50; 16,56] 0,2338 2,58 [0,52; 12,73] 0,2404 9,56 [-5,71; 24,84] 0,2156
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	8 (14,5)	54	3 (5,6)	2,92 [0,72; 11,85] 0,1333 2,63 [0,73; 9,53] 0,1390 8,99 [-2,24; 20,22] 0,1156
Schmerzen an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	6 (18,8)	33	3 (9,1)	2,31 [0,51; 10,46] 0,2730 2,06 [0,55; 7,75] 0,2784 9,66 [-7,37; 26,69] 0,2614

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	7 (12,7)	54	5 (9,3)	1,47 [0,43; 5,05] 0,5405 1,43 [0,48; 4,26] 0,5158 1,53 [-10,58; 13,63] 0,8029
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	10 (43,5)	21	2 (9,5)	7,31 [1,30; 40,96] 0,0248 4,57 [1,08; 19,26] 0,0392 33,95 [9,41; 58,50] 0,0078
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	14 (43,8)	33	6 (18,2)	3,50 [1,11; 11,04] 0,0331 2,41 [1,04; 5,57] 0,0407 25,57 [3,50; 47,64] 0,0239
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	24 (43,6)	54	8 (14,8)	4,50 [1,77; 11,45] 0,0019 2,94 [1,44; 6,01] 0,0034 29,28 [13,06; 45,51] 0,0005
Nasopharyngitis					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	3 (13,0)	21	0 (0,0)	7,44 [0,73; 75,68] 0,0901 NE NE
Untersuchungen					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	2 (8,7)	21	3 (14,3)	0,57 [0,08; 4,03] 0,5662 0,61 [0,11; 3,46] 0,5675 -5,59 [-25,03; 13,85] 0,5649
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	4 (12,5)	33	2 (6,1)	2,21 [0,36; 13,49] 0,3828 2,06 [0,39; 10,83] 0,3863 6,44 [-7,89; 20,77] 0,3727
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	6 (10,9)	54	5 (9,3)	1,19 [0,34; 4,23] 0,7838 1,16 [0,37; 3,64] 0,7929 2,21 [-9,36; 13,79] 0,7055
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
EE-1774 Teil A					

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
24 Wochen	23	4 (17,4)	21	2 (9,5)	2,00 [0,31; 12,93] 0,4577 1,83 [0,35; 9,40] 0,4623 7,87 [-12,66; 28,40] 0,4436
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	6 (18,8)	33	6 (18,2)	1,04 [0,29; 3,73] 0,9531 1,03 [0,36; 2,92] 0,9531 0,57 [-18,67; 19,81] 0,9531
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	10 (18,2)	54	8 (14,8)	1,29 [0,46; 3,62] 0,6226 1,23 [0,52; 2,90] 0,6344 4,02 [-9,97; 18,01] 0,5704
Psychische Erkrankungen					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	3 (13,0)	21	0 (0,0)	7,44 [0,73; 75,68] 0,0901 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	2 (6,3)	33	4 (12,1)	0,48 [0,08; 2,95] 0,4244 0,52 [0,10; 2,71] 0,4277 -5,87 [-20,08; 8,34] 0,4122
Augenerkrankungen					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	3 (13,0)	21	0 (0,0)	7,44 [0,73; 75,68] 0,0901 NE NE
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und in der gepoolten Population zusätzlich der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet. b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [23] berechnet und dargestellt.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse					

Tabelle 38: Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher, schwerer und nicht-schwerer UESI in Teilpopulation 1

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	1 (4,3)	21	0 (0,0)	6,77 [0,13; 342,76] 0,3393 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	4 (12,5)	33	2 (6,1)	2,21 [0,36; 13,49] 0,3828 2,06 [0,39; 10,83] 0,3863 6,44 [-7,89; 20,77] 0,3727
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	5 (9,1)	54	2 (3,7)	2,74 [0,49; 15,33] 0,2474 2,51 [0,51; 12,43] 0,2578 6,09 [-8,07; 20,25] 0,3957
Schwere UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	32	0 (0,0)	33	1 (3,0)	0,14 [0,00; 7,03] 0,3248 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	55	0 (0,0)	54	1 (1,9)	0,13 [0,00; 6,70] 0,3129 NE NE
Nicht-schwere UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	1 (4,3)	21	0 (0,0)	6,77 [0,13; 342,76] 0,339 NE NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	4 (12,5)	33	1 (3,0)	4,57 [0,46; 45,29] 0,1902 4,12 [0,47; 36,44] 0,1984 9,47 [-3,65; 22,59] 0,1541

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	5 (9,1)	54	1 (1,9)	5,59 [0,61; 51,34] 0,1270 5,03 [0,60; 42,29] 0,1358 8,75 [-4,01; 21,51] 0,1769
Einzelne UESI differenziert nach Schweregrad					
Jegliche UESI: Arthralgie					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	1 (4,3)	21	0 (0,0)	6,77 [0,13; 342,76] 0,3393 NE NE
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	32	1 (3,1)	33	0 (0,0)	7,62 [0,15; 384,38] 0,3099 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	55	2 (3,6)	54	0 (0,0)	7,39 [0,46; 119,72] 0,1592 NE NE
Schwere UESI: Arthralgie					
Es traten keine Ereignisse auf.					
Nicht schwere UESI: Arthralgie					
EE-1774 Teil A^b					
24 Wochen	23	1 (4,3)	21	0 (0,0)	6,77 [0,13; 342,76] 0,3393 NE NE
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	32	1 (3,1)	33	0 (0,0)	7,62 [0,15; 384,38] 0,3099 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	55	2 (3,6)	54	0 (0,0)	7,39 [0,46; 119,72] 0,1592 NE NE
Jegliche UESI: Herpes simplex Infektion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	2 (6,3)	33	1 (3,0)	2,13 [0,18; 25,98] 0,5469 2,06 [0,19; 22,66] 0,5483 3,22 [-7,21; 13,64] 0,5393
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	2 (3,6)	54	1 (1,9)	2,13 [0,18; 25,47] 0,5460 2,06 [0,19; 22,24] 0,5474 2,08 [-8,17; 12,33] 0,6881
Schwere UESI: Herpes simplex Infektion					
Es traten keine Ereignisse auf.					
Nicht schwere UESI: Herpes simplex Infektion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	2 (6,3)	33	1 (3,0)	2,13 [0,18; 25,98] 0,5469 2,06 [0,19; 22,66] 0,5483 3,22 [-7,21; 13,64] 0,5393
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	2 (3,6)	54	1 (1,9)	2,13 [0,18; 25,47] 0,5460 2,06 [0,19; 22,24] 0,5474 2,08 [-8,17; 12,33] 0,6881
Jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	32	1 (3,1)	33	1 (3,0)	1,03 [0,06; 18,22] 0,9824 1,03 [0,06; 16,66] 0,9824 0,09 [-8,47; 8,66] 0,9824
Gepoolte Population					
24 Wochen	55	1 (1,8)	54	1 (1,9)	1,03 [0,06; 17,81] 0,9824 1,03 [0,07; 16,30] 0,9824 0,06 [-8,44; 8,55] 0,9895

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	32	0 (0,0)	33	1 (3,0)	0,14 [0,00; 7,03] 0,3248 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	55	0 (0,0)	54	1 (1,9)	0,13 [0,00; 6,70] 0,3129 NE NE
Nicht schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil A					
24 Wochen	23	0 (0,0)	21	0 (0,0)	NE
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	32	1 (3,1)	33	0 (0,0)	7,62 [0,15; 384,38] 0,3099 NE NE
Gepoolte Population^b					
24 Wochen	55	1 (1,8)	54	0 (0,0)	7,26 [0,14; 365,74] 0,3218 NE NE
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population.					
a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet.					
b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [23] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: System-Organ-Klasse; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Teilpopulation 2 – Patienten mit inadäquatem Ansprechen, Intoleranz und/oder Kontraindikation gegenüber TCS

Patientencharakteristika

Tabelle 39: Charakterisierung der Teilpopulation 2 aus EE-1774: Demographische Parameter

Studie	EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	38	77
<u>Altersgruppe n (%)</u>			
≥ 12 – < 18 Jahre	9 (23,1)	15 (39,5)	24 (31,2)
≥ 18 – < 40 Jahre	24 (61,5)	14 (36,8)	38 (49,4)
≥ 40 – < 65 Jahre	6 (15,4)	8 (21,1)	14 (18,2)
≥ 65 Jahre	0	1 (2,6)	1 (1,3)
<u>Alter (Jahre)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	28,90 (10,97)	29,21 (15,69)	29,05 (13,42)
Median	30,00	24,50	28,00
Q1: Q3	19,00: 36,00	16,00: 39,00	17,00: 38,00
Min: Max	13,0: 57,0	12,0: 66,0	12,0: 66,0
<u>Geschlecht n (%)</u>			
Männlich	25 (64,1)	22 (57,9)	47 (61,0)
Weiblich	14 (35,9)	16 (42,1)	30 (39,0)
<u>Region n (%)</u>			
Nordamerika	32 (82,1)	34 (89,5)	66 (85,7)
Rest der Welt	7 (17,9)	4 (10,5)	11 (14,3)
<u>Länder n (%)</u>			
Australien	1 (2,6)	2 (5,3)	3 (3,9)
Frankreich	1 (2,6)	0	1 (1,3)
Großbritannien	0	1 (2,6)	1 (1,3)
Kanada	2 (5,1)	1 (2,6)	3 (3,9)
Niederlande	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (2,6)
Spanien	4 (10,3)	0	4 (5,2)
USA	30 (76,9)	33 (86,8)	63 (81,8)
<u>Ethnizität n (%)</u>			
Nicht Hispanisch/Latino	36 (92,3)	34 (89,5)	70 (90,9)
Hispanisch/Latino	3 (7,7)	4 (10,5)	7 (9,1)
<u>Abstammung n (%)</u>			

Weiß	34 (87,2)	33 (86,8)	67 (87,0)
Schwarz/afroamerikanisch	2 (5,1)	1 (2,6)	3 (3,9)
Asiatisch	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (2,6)
Andere	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (5,2)
Keine Angabe	1 (2,6)	0	1 (1,3)
<u>Gewichtsklasse n (%)</u>			
< 60 kg	2 (5,1)	12 (31,6)	14 (18,2)
≥ 60 kg	37 (94,9)	26 (68,4)	63 (81,8)
<u>Gewicht (kg)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	85,30 (22,33)	72,35 (20,17)	78,91 (22,14)
Median	80,70	68,80	77,20
Q1: Q3	70,40: 95,70	56,80: 83,90	63,60: 88,90
Min: Max	44,2: 165,5	40,2: 128,0	40,2: 165,5
<u>Body Mass Index (BMI) Kategorie n (%)</u>			
< 25 kg/m ²	16 (41,0)	21 (55,3)	37 (48,1)
≥ 25 – < 30 kg/m ²	11 (28,2)	11 (28,9)	22 (28,6)
≥ 30 kg/m ²	12 (30,8)	6 (15,8)	18 (23,4)
<u>BMI (kg/m²)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	28,07 (6,79)	25,39 (6,43)	26,75 (6,71)
Median	26,40	24,05	25,10
Q1: Q3	22,9: 31,90	21,3: 27,90	22,0: 29,50
Min: Max	19,6: 50,9	15,2: 48,2	15,2: 50,9
<u>Größe (cm)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	173,38 (10,85)	167,08 (9,64)	170,27 (10,69)
Median	175,00	168,10	171,50
Q1: Q3	165,60: 181,50	160,00: 172,70	163,00: 177,80
Min: Max	147,0: 189,9	147,0: 190,5	147,0: 190,5
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung			

Tabelle 40: Charakterisierung der Teilpopulation 2: Krankheitscharakteristika der EoE zu Baseline

Studie	EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	38	77
<u>Krankheitsdauer der EoE (Jahre)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	5,89 (4,26)	7,01 (5,16)	6,44 (4,73)
Median	5,00	6,05	5,10
Q1: Q3	1,80: 10,20	3,20: 9,20	2,20: 9,90
Min: Max	0,4: 13,1	0,1: 22,1	0,1: 22,1
<u>Alter bei Beginn der EoE (Jahre)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	23,69 (10.91)	23,03 (16.08)	23,36 (13.62)
Median	27,0	22,0	23,0
Q1: Q3	14,0: 32,0	11,0: 33,0	13,0: 32,0
Min: Max	5,0: 46,0	1,0: 66,0	1,0: 66,0
<u>Altersgruppe bei Beginn der EoE, n (%)</u>			
≤ 11 Jahre	6 (15,4)	11 (28,9)	17 (22,1)
≥ 12–18 Jahre	8 (20,5)	6 (15,8)	14 (18,2)
≥ 19–24 Jahre	5 (12,8)	5 (13,2)	10 (13,0)
≥ 25–50 Jahre	20 (51,3)	13 (34,2)	33 (42,9)
> 50 Jahre	0	3 (7,9)	3 (3,9)
<u>DSQ (0–84)¹</u>			
n	38	38	76
MW (SD)	38,06 (9,91)	41,15 (10,09)	39,61 (10,06)
Median	38,88	43,08	42,00
Q1: Q3	31,8: 45,2	32,0: 48,2	31,9: 46,0
Min: Max	15,1: 56,0	18,0: 57,3	15,1: 57,3
<u>Anzahl der Tage mit Dysphagie¹</u>			
n	38	38	76
4	1 (2,6)	0	1 (1,3)
5	1 (2,6)	0	1 (1,3)
6	1 (2,6)	0	1 (1,3)
7	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (2,6)
8	1 (2,6)	3 (7,9)	4 (5,2)
9	3 (7,7)	3 (7,9)	6 (7,8)

10	6 (15,4)	2 (5,3)	8 (10,4)
11	4 (10,3)	8 (21,1)	12 (15,6)
12	7 (17,9)	6 (15,8)	13 (16,9)
13	6 (15,4)	7 (18,4)	13 (16,9)
14	7 (17,9)	8 (21,1)	15 (19,5)
EoE-IQ-Score (1–5)			
n	38	32	70
MW (SD)	2,43 (0,81)	2,51 (0,79)	2,47 (0,79)
Median	2,23	2,36	2,35
Q1: Q3	1,82: 2,67	1,95: 3,09	1,91: 3,00
Min: Max	1,5: 4,7	1,1: 3,9	1,1: 4,7
EoE-SQ-Häufigkeits-Score (5–25)			
n	38	33	71
MW (SD)	11,79 (4,66)	13,52 (4,15)	12,59 (4,49)
Median	11,00	13,00	13,00
Q1: Q3	8,00: 14,00	10,00: 17,00	9,00: 16,00
Min: Max	5,0: 22,0	5,0: 22,0	5,0: 22,0
EoE-SQ-Schweregrad-Score (0–30)			
n	38	33	71
MW (SD)	10,29 (7,97)	12,94 (6,59)	11,52 (7,43)
Median	8,50	13,00	12,00
Q1: Q3	4,00: 17,0	8,00: 18,0	6,00: 18,0
Min: Max	0,0: 30,0	0,0: 23,0	0,0: 30,0
PGIS (1–4)			
n	38	33	71
MW (SD)	2,68 (0,70)	2,73 (0,57)	2,70 (0,64)
Median	3,0	3,0	3,0
Q1: Q3	2,0: 3,0	2,0: 3,0	2,0: 3,0
Min: Max	2,0: 4,0	2,0: 4,0	2,0: 4,0
PGIS n (%)			
n	38	33	71
Mild (2)	17 (43,6)	11 (28,9)	28 (36,4)
Moderat (3)	16 (41,0)	20 (52,6)	36 (46,8)
Schwer (4)	5 (12,8)	2 (5,3)	7 (9,1)
Spitzenwert der Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)			
n	39	38	77
MW (SD)	82,08 (42,94)	101,08 (49,95)	91,45 (47,20)

Median	82,00	91,50	91,00
Q1: Q3	46,0: 97,0	71,0: 125,0	60,0: 115,0
Min: Max	18,0: 202,0	15,0: 258,0	15,0: 258,0
<u>Durchschnittliche Eosinophilenzahl aus drei Abschnitten des Ösophagus (1/hpf)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	58,05 (33,01)	72,48 (33,39)	65,17 (33,77)
Median	55,67	71,83	63,00
Q1: Q3	25,33: 71,00	48,67: 95,33	43,67: 83,33
Min: Max	11,7: 155,3	11,7: 145,0	11,7: 155,3
<u>EoE-EREFS-Gesamtscore mit Strikturen (prox. und distal) (0–18)</u>			
n	39	36	75
MW (SD)	7,10 (3,62)	7,00 (2,96)	7,05 (3,30)
Median	6	7	7
Q1: Q3	5,0: 9,0	5,0: 9,0	5,0: 9,0
Min: Max	0,0: 18,0	2,0: 14,0	0,0: 18,0
<u>EoE-EREFS-Gesamtscore ohne Strikturen (prox. und distal) (0–16)</u>			
n	39	36	75
MW (SD)	6,85 (3,27)	6,58 (2,70)	6,72 (2,99)
Median	6	6	6
Q1: Q3	5,0: 9,0	4,0: 8,0	5,0: 8,0
Min: Max	0,0: 16,0	2,0: 12,0	0,0: 16,0
<u>Histological Grade ohne Lamina propria Fibrose (0–63)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	26,64 (9,1)	29,97 (8,1)	28,29 (8,7)
Median	27,0	30,5	28,0
Q1: Q3	20,0: 34,0	24,0: 35,0	22,0: 35,0
Min: Max	10,0: 50,0	11,0: 47,0	10,0: 50,0
<u>Histological Stage ohne Lamina propria Fibrose (0–63)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	25,7 (7,35)	29,1 (5,66)	27,4 (6,75)
Median	27,0	29,5	29,0
Q1: Q3	21,0: 31,0	26,0: 33,0	24,0: 32,0
Min: Max	9,0: 38,0	14,0: 40,0	9,0: 40,0
<u>Histological Grade Durchschnittswert (0–3)</u>			
n	39	38	77
MW (SD)	1,25 (0,44)	1,41 (0,39)	1,33 (0,42)
Median	1,29	1,46	1,33
Q1: Q3	0,95: 1,62	1,13: 1,67	1,05: 1,64

Min: Max	0,5: 2,4	0,5: 2,2	0,5: 2,4
Histological Stage Durchschnittswert (0–3)			
n	39	38	77
MW (SD)	1,23 (0,36)	1,41 (0,28)	1,32 (0,34)
Median	1,29	1,47	1,38
Q1: Q3	1,00: 1,52	1,23: 1,59	1,14: 1,57
Min: Max	0,4: 1,8	0,7: 1,9	0,4: 1,9
1: Berechnet aus der 14-tägigen Beobachtungsperiode vor Gabe der ersten Dosis DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i> ; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-EREFS: EoE-Endoskopischer Referenzscore; EoE-IQ: EoE- <i>Impact Questionnaire</i> ; EoE-SQ: EoE- <i>Symptom Questionnaire</i> ; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; k. A.: Keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung			

Tabelle 41: Charakterisierung der Teilpopulation 2: Vorherige und aktuelle Therapien in Teilpopulation 2

Studie	EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	38	77
<u>Vorherige TCS für EoE n (%)</u>			
Ja	38 (97,4)	37 (97,4)	75 (97,4)
Nein	1 (2,6)	1 (2,6)	2 (2,6)
<u>Vorherige TCS für EoE wirksam</u>			
n	38	37	75
Ja	4 (10,3)	5 (13,2)	9 (11,7)
Nein	34 (87,2)	32 (84,2)	66 (85,7)
<u>Vorherige Ösophagusbiopsie mit ≥ 15 eos/hpf nach achtwöchiger PPI-Therapie</u>			
Ja	26 (66,7)	26 (68,4)	52 (67,5)
Nein	13 (33,3)	12 (31,6)	25 (32,5)
<u>PPI-Therapie bei Randomisierung (IWRS)</u>			
Keine PPI	13 (33,3)	11 (28,9)	24 (31,2)
PPI	26 (66,7)	27 (71,1)	53 (68,8)
<u>PPI-Therapie bei Randomisierung (EDC)</u>			
Keine PPI	11 (28,2)	11 (28,9)	22 (28,6)
PPI	28 (71,8)	27 (71,1)	55 (71,4)
<u>Vorherige Ösophagusdilatation</u>			
Ja	19 (48,7)	17 (44,7)	36 (46,8)
Nein	20 (51,3)	21 (55,3)	41 (53,2)
<u>Anzahl vorheriger Ösophagusdilatationen</u>			

n	19	17	36
MW (SD)	2,26 (2,47)	2,53 (3,24)	2,39 (2,82)
Median	1,0	1,0	1,0
Q1: Q3	1,0: 2,0	1,0: 3,0	1,0: 2,5
Min: Max	1: 10	1: 14	1: 14
Anzahl vorheriger Ösophagusdilataionen n (%)			
1	13 (33,3)	10 (26,3)	23 (29,9)
2	2 (5,1)	2 (5,3)	4 (5,2)
≥ 3	4 (10,3)	5 (13,2)	9 (11,7)
Alter zum Zeitpunkt der ersten vorherigen Ösophagusdilataion (Jahre)			
n	19	17	36
MW (SD)	29,84 (9,39)	33,59 (11,94)	31,61 (10,68)
Median	30,00	33,00	32,50
Q1: Q3	22,00: 34,00	25,00: 43,00	24,50: 36,00
Min: Max	16,0: 57,0	15,0: 56,0	15,0: 57,0
Altersgruppe zum Zeitpunkt der ersten vorherigen Ösophagusdilataion n (%)			
≥ 12–18 Jahre	3 (7,7)	2 (5,3)	5 (6,5)
≥ 19–24 Jahre	2 (5,1)	2 (5,3)	4 (5,2)
≥ 25–50 Jahre	13 (33,3)	11 (28,9)	24 (31,2)
> 50 Jahre	1 (2,6)	2 (5,3)	3 (3,9)
Vorherige Anwendung von TCS und vorherige Ösophagusdilataion			
Ja	19 (48,7)	17 (44,7)	36 (46,8)
Nein	20 (51,3)	21 (55,3)	41 (53,2)
Eliminationsdiät zum Zeitpunkt des Screenings			
Ja	12 (30,8)	14 (36,8)	26 (33,8)
Nein	27 (69,2)	24 (63,2)	51 (66,2)
Eliminationsdiät in der Vergangenheit			
Ja	22 (56,4)	27 (71,1)	49 (63,6)
Nein	17 (43,6)	11 (28,9)	28 (36,4)
Eliminationsdiät für EoE zum Zeitpunkt des Screenings n (%)			
Ja	8 (20,5)	7 (18,4)	15 (19,5)
Nein	31 (79,5)	31 (81,6)	62 (80,5)
Auf einer allergiebasierten Eliminationsdiät beim Screening			
Ja	10 (25,6)	10 (26,3)	20 (26,0)
Nein	29 (74,4)	28 (73,7)	57 (74,0)
EDC: <i>Electronic data capture</i> , EoE: Eosinophile Ösophagitis; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; IWRS: <i>Interactive web response system</i> , MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; TCS: Topische Kortikosteroide			

Tabelle 42: Charakterisierung der Teilpopulation 2: Biomarker zu Baseline

Studie	EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	38	77
Eosinophilenzahl im peripheren Blut (Giga/l)			
n	37	38	75
MW (SD)	0,42 (0,22)	0,47 (0,23)	0,45 (0,23)
Median	0,38	0,48	0,43
Q1: Q3	0,27: 0,51	0,30: 0,62	0,28: 0,56
Min: Max	0,1: 1,1	0,1: 1,2	0,1: 1,2
Eosinophilenzahl im peripheren Blut n (%)			
< 0,15 Giga/l	3 (8,1)	2 (5,3)	5 (6,7)
≥ 0,15—< 0,30 Giga/l	9 (24,3)	7 (18,4)	16 (21,3)
≥ 0,30—< 0,50 Giga/l	13 (35,1)	12 (31,6)	25 (33,3)
≥ 0,50 Giga/l	12 (32,4)	17 (44,7)	29 (38,7)
Gesamt-IgE im Serum (IU/ml)			
n	39	38	77
MW (SD)	413,51 (1444,34)	338,50 (589,53)	376,49 (1101,67)
Median	103,0	144,5	119,0
Q1: Q3	48,6: 245,0	41,2: 385,0	47,7: 302,0
Min: Max	10: 9083	5: 3416	5: 9083

Tabelle 43: Charakterisierung der Teilpopulation 2: Begleiterkrankungen zu Studienbeginn und zugehörige Krankheitscharakteristika

Studie	EE-1774 Teil B		
Charakteristikum	Placebo + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie	Dupilumab + Hintergrund- therapie + Notfalltherapie	Gesamt
N	39	38	77
Atopische Dermatitis in der Vorgeschichte n (%)			
Ja	9 (23,1)	7 (18,4)	16 (20,8)
Nein	30 (76,9)	31 (81,6)	61 (79,2)
Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) (0–28)			
n	9	6	15
MW (SD)	9,56 (6,31)	3,00 (4,38)	6,93 (6,37)
Median	10,0	0,5	7,0

Q1: Q3	4,0: 14,0	0,0: 7,0	0,0: 11,0
Min: Max	0,0: 19,0	0,0: 10,0	0,0: 19,0
<u>Asthma bronchiale in der Vorgeschichte n (%)</u>			
Ja	12 (30,8)	13 (34,2)	25 (32,5)
Nein	27 (69,2)	25 (65,8)	52 (67,5)
<u>Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) (0–6)</u>			
n	12	10	22
MW (SD)	0,65 (0,68)	1,62 (1,30)	1,09 (1,10)
Median	0,3	1,6	1,0
Q1: Q3	0,1: 1,2	0,4: 2,8	0,2: 2,0
Min: Max	0: 2,0	0: 3,8	0: 3,8
<u>Allergische Rhinitis in der Vorgeschichte n (%)</u>			
Ja	27 (69,2)	24 (63,2)	51 (66,2)
Nein	12 (30,8)	14 (36,8)	26 (33,8)
<u>Total Nasal Symptom Score (TNSS) (0–9)</u>			
n	27	21	48
MW (SD)	3,22 (2,17)	2,76 (2,49)	3,02 (2,30)
Median	3,00	2,00	3,00
Q1: Q3	1,0: 5,0	0,0: 5,0	1,0: 5,0
Min: Max	0,0: 8,0	0,0: 7,0	0,0: 8,0
<u>Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ(S)+12) (0–6)</u>			
n	27	21	48
MW (SD)	1,51 (1,01)	1,49 (1,41)	1,50 (1,19)
Median	1,68	1,36	1,54
Q1: Q3	0,7: 2,2	0,3: 2,3	0,5: 2,2
Min: Max	0,0: 4,3	0,0: 4,8	0,0: 4,8
ACQ-5: <i>Asthma Control Questionnaire-5</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; POEM: <i>Patient-Oriented Eczema Measure</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; RQLQ(S)+12: <i>Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> ; SD: Standardabweichung; TNSS: <i>Total Nasal Symptom Score</i>			

Zusammenfassung der Ergebnisse für Teilpopulation 2:

Tabelle 44: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab für Teilpopulation 2

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen
Mortalität		
Anzahl UE mit Todesfolge	Keine Ereignisse aufgetreten	Größerer oder geringerer Nutzen

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
			nicht belegt
Morbidität			
Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)			
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von ≤ 6 eos/hpf	OR	11,66 [3,40; 39,99]; $< 0,0001$	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	3,25 [1,97; 5,37]; $< 0,0001$	
	RD	47,44 [28,03; 66,84]; $< 0,0001$	
DSQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	OR	3,59 [1,31; 9,80]; 0,0128	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	1,27 [1,09; 1,49]; 0,0025	
	RD	26,70 [4,08; 49,31]; 0,0276	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2,3 und 4)	OR	6,50 [2,30; 18,38]; 0,0004	
	RR	1,59 [1,25; 2,03]; 0,0002	
	RD	40,01 [18,75; 61,28]; 0,0011	
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert	MWD	-11,99 [-19,222; -4,752]; 0,0012	
	Hedges'g	-0,79 [-1,270; -0,314]	
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert	MWD	-16,32 [-26,813; -5,821]; 0,0023	
	Hedges'g	-0,74 [-1,219; -0,265]	
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert	MWD	-4,42 [-8,336; -0,511]; 0,0267	
	Hedges'g	-0,53 [-1,004; -0,062]	
EoE-SQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	OR	3,15 [1,11; 8,94]; 0,0316	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,34 [1,06; 1,71]; 0,0163	
	RD	25,55 [2,62; 48,49]; 0,0341	
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,94 [-4,435; 0,561]; 0,1286	
	Hedges'g	-0,38 [-0,869; 0,110]	
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,72 [-1,810; 0,380]; 0,2007	
	Hedges'g	-0,32 [-0,810; 0,170]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,33 [-1,271; 0,618]; 0,4978	
	Hedges'g	-0,17 [-0,656; 0,319]	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,86 [-1,973; 0,261]; 0,1330	
	Hedges'g	-0,38 [-0,867; 0,115]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	OR	3,37 [1,20; 9,50]; 0,0216	
	RR	1,45 [1,13; 1,85]; 0,0033	
	RD	27,61 [5,96; 49,27]; 0,0187	
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-2,34 [-3,814; -0,860]; 0,0019	
	Hedges'g	-0,78 [-1,267; -0,285]	
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,34 [-0,749; 0,060]; 0,0949	
	Hedges'g	-0,42 [-0,905; 0,072]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,34 [-0,777; 0,093]; 0,1237	
	Hedges'g	-0,39 [-0,875; 0,105]	
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,47 [-0,955; 0,021]; 0,0606	
	Hedges'g	-0,47 [-0,957; 0,021]	
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,60 [-1,124; -0,078]; 0,0243	
	Hedges'g	-0,56 [-1,042; -0,072]	
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,49 [-0,835; -0,136]; 0,0065	
	Hedges'g	-0,67 [1,161; 0,189]	
Dysphagie-PGIC			
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2)	OR	4,23 [1,18; 15,19]; 0,0235	
	RR	1,35 [1,04; 1,76]; 0,0253	
	RD	22,95 [4,40; 41,49]; 0,0153	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	OR	5,61 [1,97; 15,96]; 0,0009	
	RR	1,97 [1,28; 3,02]; 0,0019	
	RD	39,12 [17,99; 60,25]; 0,0003	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0	OR	6,08 [1,83; 20,19]; 0,0015	
	RR	3,40 [1,43; 8,12]; 0,0058	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
(„sehr viel besser“)	RD	33,92 [14,10; 53,74]; 0,0008	
Dysphagie-PGIS			
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	OR	7,48 [1,64; 34,01]; 0,0026	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	5,90 [1,47; 23,63]; 0,0121	
	RD	28,59 [10,78; 46,40]; 0,0017	
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	OR	0,55 [0,21; 1,43]; 0,2261	
	RR	0,76 [0,49; 1,19]; 0,2345	
	RD	-14,55 [-37,34; 8,25]; 0,2111	
Notfalltherapie			
Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie	OR	0,47 [0,04; 5,40]; 0,5340	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,47 [0,04; 5,59]; 0,5474	
	RD	-3,01 [-12,40; 6,38]; 0,5299	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EoE-IQ			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,6 Punkte im EoE-IQ	OR	3,38 [1,22; 9,36] 0,0194	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,21 [1,04; 1,41] 0,0117	
	RD	27,54 [4,38; 50,69] 0,0222	
Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert	MWD	-0,40 [-0,668; -0,130]; 0,0037	
	Hedges'g	-0,72 [-1,211; -0,236]	
Verträglichkeit			
Gesamtraten			
UE	OR	2,05 [0,60; 6,95]; 0,2460	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,14 [0,91; 1,42]; 0,2449	
	RD	10,53 [-7,03; 28,08]; 0,2360	
Schwere UE	OR	1,54 [0,24; 10,11]; 0,6471	
	RR	1,50 [0,26; 8,72]; 0,6477	
	RD	2,63 [-8,69; 13,95]; 0,6445	
SUE	OR	2,06 [0,17; 24,66]; 0,5651	
	RR	2,00 [0,18; 21,98]; 0,5663	
	RD	2,63 [-6,25; 11,51]; 0,5567	
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	1,00 [0,06; 17,39]; 1,0000	
	RR	1,00 [0,06; 16,13]; 1,0000	
	RD	0,00 [-7,32; 7,32]; 1,0000	
UESI	OR	2,12 [0,35; 12,69] 0,4063	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	RR	2,00 [0,38; 10,56] 0,4092	
	RD	5,26 [-7,00; 17,53] 0,3954	
UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR	0,87 [0,30; 2,50]; 0,7919	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,90 [0,41; 1,99]; 0,7920	
	RD	-2,63 [-22,42; 17,15]; 0,7917	
PT: Diarrhö	OR	0,23 [0,02; 2,24]; 0,2022	
	RR	0,25 [0,03; 2,21]; 0,2092	
	RD	-7,89 [-19,08; 3,29]; 0,1639	
PT: Erbrechen	OR	0,47 [0,08; 2,83] 0,4063	
	RR	0,50 [0,09; 2,64] 0,4092	
	RD	-5,26 [-17,53; 7,00] 0,3954	
PT: Übelkeit	OR	0,57 [0,12; 2,62] 0,4615	
	RR	0,60 [0,15; 2,39] 0,4636	
	RD	-5,26 [-19,24; 8,71] 0,4554	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR	0,38 [0,09; 1,63]; 0,1903	
	RR	0,43 [0,12; 1,57]; 0,1970	
	RD	-10,53 [-25,79; 4,74]; 0,1736	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR	0,57 [0,16; 1,97]; 0,3674	
	RR	0,62 [0,22; 1,77]; 0,3707	
	RD	-7,89 [-25,01; 9,22]; 0,3611	
PT: Kopfschmerzen	OR	0,78 [0,19; 3,22]; 0,7241	
	RR	0,80 [0,23; 2,81]; 0,7244	
	RD	-2,63 [-17,39; 12,13]; 0,7234	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,53 [0,61; 3,87] 0,3601	
	RR	1,27 [0,76; 2,12] 0,3629	
	RD	10,53 [-12,08; 33,13] 0,3564	
PT: Erythem an der Injektionsstelle	OR	1,77 [0,38; 8,19]; 0,4615	
	RR	1,67 [0,42; 6,63]; 0,4636	
	RD	5,26 [-8,71; 19,24]; 0,4554	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	0,83 [0,25; 2,80]; 0,7617	
	RR	0,86 [0,31; 2,35]; 0,7619	
	RD	-2,63 [-19,83; 14,57]; 0,7614	
PT: Schwellung an der	OR	3,37 [0,62; 18,43]; 0,1575	

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Injektionsstelle	RR	3,00 [0,63; 14,30]; 0,1651	
	RD	10,53 [-3,29; 24,35]; 0,1334	
PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	OR	1,59 [0,40; 6,31] 0,5020	
	RR	1,50 [0,45; 4,99] 0,5037	
	RD	5,26 [-10,14; 20,67] 0,4982	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	2,45 [0,87; 6,87]; 0,0885	
	RR	1,88 [0,89; 3,94]; 0,0960	
	RD	18,42 [-2,15; 38,99]; 0,0785	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	OR	1,37 [0,28; 6,77]; 0,6937	
	RR	1,33 [0,31; 5,69]; 0,6941	
	RD	2,63 [-10,57; 15,84]; 0,6924	
SOC: Untersuchungen	OR	2,73 [0,48; 15,46]; 0,2529	
	RR	2,50 [0,50; 12,42]; 0,2584	
	RD	7,89 [-5,20; 20,99]; 0,2335	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	0,73 [0,24; 2,25]; 0,5761	
	RR	0,78 [0,32; 1,90]; 0,5771	
	RD	-5,26 [-23,86; 13,33]; 0,5745	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	OR	0,47 [0,08; 2,83] 0,4063	
	RR	0,50 [0,09; 2,64] 0,4092	
	RD	-5,26 [-17,53; 7,00] 0,3954	
SOC: Augenerkrankungen	OR	0,47 [0,08; 2,83] 0,4063	
	RR	0,50 [0,09; 2,64] 0,4092	
	RD	-5,26 [-17,53; 7,00] 0,3954	
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	OR	4,35 [0,45; 42,45] 0,2022	
	RR	4,00 [0,45; 35,40] 0,2092	
	RD	7,89 [-3,29; 19,08] 0,1639	

Die Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind in grau hervorgehoben und die Effektschätzer markiert.

DSQ: *Dysphagia Symptom Questionnaire*; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: *EoE-Impact Questionnaire*; EoE-SQ: *EoE-Symptom Questionnaire*; EOS: Intraepitheliale ösophageale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes Gesichtsfeld; KI: Konfidenzintervall; MWD: adjustierte Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PGIC: *Patient Global Impression of Change of Dysphagia*; PGIS: *Patient Global Impression of Severity of Dysphagia*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

Mortalität

Tabelle 45: Ergebnisse für Mortalität in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR [95 %-KI] p-Wert RR [95 %-KI] p-Wert RD in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	0 (0,0)	38	0 (0,0)	NE

Die Analysen beruhen auf der SAF-Population.
 KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: Nicht berechnet; OR: Odds Ratio;
 QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: *Safety Analysis Set*

Morbidität

Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl

Tabelle 46: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) von ≤ 6 eos/hpf in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	21 (55,3) / 0 (0,0)	39	3 (7,7) / 0 (0,0)	11,66 [3,40; 39,99] < 0,0001 3,25 [1,97; 5,37] < 0,0001 47,44 [28,03; 66,84] < 0,0001

Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.

a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten
 b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.
 c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 –< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.

FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ)

Tabelle 47: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3) in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	25 (65,8) / 2 (5,3)	39	15 (38,5) / 1 (2,6)	3,59 [1,31; 9,80] 0,0128 1,27 [1,09; 1,49] 0,0025 26,70 [4,08; 49,31] 0,0276
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe ($\geq 12 < 18$ Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 48: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 21 Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2, 3 und 4) in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	25 (65,8) / 2 (5,3)	39	10 (25,6) / 1 (2,6)	6,50 [2,30; 18,38] 0,0004 1,59 [1,25; 2,03] 0,0002 40,01 [18,75; 61,28] 0,0011

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

Tabelle 49: Ergebnisse für die Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	38	41,15 (10,093)	29	14,89 (16,614)	-25,93 (2,708)	38	38,06 (9,910)	30	24,38 (16,130)	-13,94 (2,816)	-11,99 [-19,222; -4,752] 0,0012	-0,79 [-1,270; -0,314]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 50: Ergebnisse für die Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	38	57,67 (18,332)	29	20,18 (24,600)	-36,98 (3,927)	38	52,47 (19,829)	30	32,68 (24,159)	-20,66 (4,083)	-16,32 [-26,813; -5,821] 0,0023	-0,74 [-1,219; -0,265]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 51: Ergebnisse für die Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	38	16,52 (10,668)	29	5,25 (8,935)	-10,92 (1,459)	38	14,41 (11,273)	30	8,42 (9,968)	-6,50 (1,539)	-4,42 [-8,336; -0,511] 0,0267	-0,53 [-1,004; -0,062]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels multipler Imputation (MI) ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

EoE-Symptom Questionnaire (EoE-SQ)

Tabelle 52: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	20 (52,6) / 2 (5,3)	39	12 (30,8) / 2 (5,1)	3,15 [1,11; 8,94] 0,0316 1,34 [1,06; 1,71] 0,0163 25,55 [2,62; 48,49] 0,0341
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 53: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	19 (50,0) / 2 (5,3)	39	9 (23,1) / 0 (0,0)	3,37 [1,20; 9,50] 0,0216 1,45 [1,13; 1,85] 0,0033 27,61 [5,96; 49,27] 0,0187

Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt.

a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten

b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.

c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12 – < 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.

FAS: *Full Analysis Set*; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Tabelle 54: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	12,94 (6,590)	30	5,86 (6,285)	-6,44 (1,017)	38	10,29 (7,966)	34	6,64 (5,848)	-4,51 (0,961)	-1,94 [-4,435; 0,561] 0,1286	-0,38 [-0,869; 0,110]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 55: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	4,58 (2,437)	30	1,69 (2,414)	-2,76 (0,446)	38	3,66 (3,007)	34	2,07 (2,594)	-2,05 (0,420)	-0,72 [-1,810; 0,380] 0,2007	-0,32 [-0,810; 0,170]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 56: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	3,36 (2,596)	30	1,90 (2,431)	-1,18 (0,388)	38	2,61 (2,890)	34	1,80 (2,235)	-0,85 (0,364)	-0,33 [-1,271; 0,618] 0,4978	-0,17 [-0,656; 0,319]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 57: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	5,00 (2,979)	30	2,21 (2,422)	-2,55 (0,454)	38	4,03 (2,918)	34	2,84 (2,425)	-1,69 (0,432)	-0,86 [-1,973; 0,261] 0,1330	-0,38 [-0,867; 0,115]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 58: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	13,52 (4,154)	30	8,31 (3,380)	-4,86 (0,599)	38	11,79 (4,662)	34	9,82 (3,905)	-2,52 (0,573)	-2,34 [-3,814; -0,860] 0,0019	-0,78 [-1,267; -0,285]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 59: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	2,88 (1,053)	30	1,54 (0,844)	-1,33 (0,165)	38	2,58 (1,266)	34	1,78 (0,985)	-0,98 (0,156)	-0,34 [-0,749; 0,060] 0,0949	-0,42 [-0,905; 0,072]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 60: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	2,58 (1,200)	30	1,70 (0,959)	-0,75 (0,178)	38	2,13 (1,234)	34	1,85 (0,987)	-0,40 (0,167)	-0,34 [-0,777; 0,093] 0,1237	-0,39 [-0,875; 0,105]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 61: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	3,30 (1,403)	30	1,92 (1,100)	-1,30 (0,198)	38	2,84 (1,386)	34	2,24 (1,141)	-0,83 (0,189)	-0,47 [-0,955; 0,021] 0,0606	-0,47 [-0,957; 0,021]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels multipler Imputation (MI) ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 62: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms "Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt" des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	3,00 (1,323)	30	1,94 (1,141)	-1,01 (0,215)	38	2,82 (1,291)	34	2,47 (1,218)	-0,41 (0,205)	-0,60 [-1,124; -0,078] 0,0243	-0,56 [-1,042; -0,072]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Tabelle 63: Ergebnisse für die Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	33	1,76 (1,032)	30	1,20 (0,518)	-0,46 (0,141)	38	1,42 (0,758)	34	1,57 (0,936)	0,02 (0,136)	-0,49 [-0,835; -0,136] 0,0065	-0.67 [-1,161; 0,189]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

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

Tabelle 64: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC= 0, 1 oder 2) in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	33 (86,8)	39	25 (64,1)	4,23 [1,18; 15,19] 0,0235 1,35 [1,04; 1,76] 0,0253 22,95 [4,40; 41,49] 0,0153
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.</p> <p>d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 ("sehr viel besser" oder "viel besser") in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	30 (78,9)	39	15 (38,5)	5,61 [1,97; 15,96] 0,0009 1,97 [1,28; 3,02] 0,0019 39,12 [17,99; 60,25] 0,0003
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.</p> <p>d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 66: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 ("sehr viel besser") in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	19 (50,0)	39	5 (12,8)	6,08 [1,83; 20,19] 0,0015 3,40 [1,43; 8,12] 0,0058 33,92 [14,10; 53,74] 0,0008
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.</p> <p>d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

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

Tabelle 67: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 ("keine Symptome") in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	13 (34,2)	39	2 (5,1)	7,48 [1,64; 34,01] 0,0026 5,90 [1,47; 23,63] 0,0121 28,59 [10,78; 46,40] 0,0017
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH) Methode berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko und dem 95 %-KI.</p> <p>d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 68: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 ("milde Symptome") in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	18 (47,4)	39	24 (61,5)	0,55 [0,21; 1,43] 0,2261 0,76 [0,49; 1,19] 0,2345 -14,55 [-37,34; 8,25] 0,2111
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein)</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert für das relative Risiko</p> <p>d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Notfalltherapie

Tabelle 69: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 Notfalltherapie in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b RR ^a [95 %-KI] p-Wert ^c RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert ^d
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	1 (2,6)	39	2 (5,1)	0,47 [0,04; 5,40] 0,5340 0,47 [0,04; 5,59] 0,5474 -3,01 [-12,40; 6,38] 0,5299
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt</p> <p>a: OR, RR und RD wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode berechnet.</p> <p>b: Der p-Wert basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>c: Der p-Wert basiert auf dem Schätzwert des relativen Risikos und dem 95 %-KI.</p> <p>d: Der p-Wert basiert auf der MH-Methode, stratifiziert nach Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EoE-Impact Questionnaire (EoE-IQ)

Tabelle 70: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI] p-Wert RR ^b [95 %-KI] p-Wert RD ^c in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	22 (57,9)	39	14 (35,9)	3,38 [1,22; 9,36] 0,0194 1,21 [1,04; 1,41] 0,0117 27,54 [4,38; 50,69] 0,0222
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten aufgrund der COVID-19 Pandemie wurden mittels MI ergänzt oder bei Behandlungsabbruch aufgrund der COVID-19 Pandemie als fehlend gewertet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten / Anzahl der imputierten Patienten</p> <p>b: OR und RR wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>c: RD und der zugehörige p-Wert wurden mittels Mantel-Haenszel (MH)-Methode bzw. Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren berechnet.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 71: Ergebnisse für die Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^a	MWD ^a [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
EE-1774 Teil B												
24 Wochen	32	2,51 (0,786)	29	1,46 (0,620)	-0,98 (0,110)	38	2,43 (0,807)	34	1,83 (0,643)	-0,58 (0,105)	-0,40 [-0,668; -0,130] 0,0037	-0,72 [-1,211; -0,236]
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Daten nach Erhalt einer Notfalltherapie wurden berücksichtigt. Fehlende Werte zu Woche 24 wurden mittels MI ergänzt. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>a: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. LS Mean Difference. Die Berechnung beruht auf einem ANCOVA-Modell mit der Veränderung von Baseline als Response-Variable, dem korrespondierendem Baseline-Wert als Kovariate und der Behandlung (Dupilumab; Placebo), der Altersgruppe (≥ 12–< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre) und der PPI-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein) als Stratifizierungsfaktoren.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FAS: <i>Full Analysis Set</i>; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert/Adjustierter Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QW: Wöchentliche Gabe; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 72: Ergebnisse für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE, schwere UE, nicht-schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE) in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	33 (86,8)	38	29 (76,3)	2,05 [0,60; 6,95] 0,2460 1,14 [0,91; 1,42] 0,2449 10,53 [-7,03; 28,08] 0,2360
Gesamtrate schwere UE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	3 (7,9)	38	2 (5,3)	1,54 [0,24; 10,11] 0,6471 1,50 [0,26; 8,72] 0,6477 2,63 [-8,69; 13,95] 0,6445
Gesamtrate nicht-schwere UE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	33 (86,8)	38	29 (76,3)	2,05 [0,60; 6,95] 0,2460 1,14 [0,91; 1,42] 0,2449 10,53 [-7,03; 28,08] 0,2360
Gesamtrate SUE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	2 (5,3)	38	1 (2,6)	2,06 [0,17; 24,66] 0,5651 2,00 [0,18; 21,98] 0,5663 2,63 [-6,25; 11,51] 0,5567
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	1 (2,6)	38	1 (2,6)	1,00 [0,06; 17,39] 1,0000 1,00 [0,06; 16,13] 1,0000 0,00 [-7,32; 7,32] 1,0000
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 73: Unerwünschte Ereignisse unter Nichtberücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse (UE, schwere UE, SUE) in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	32 (84,2)	38	28 (73,7)	1,90 [0,60; 6,02] 0,2682 1,14 [0,90; 1,45] 0,2683 10,53 [-7,95; 29,01] 0,2601
Gesamtrate schwere UE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	3 (7,9)	38	2 (5,3)	1,54 [0,24; 10,11] 0,6471 1,50 [0,26; 8,72] 0,6477 2,63 [-8,69; 13,95] 0,6445
Gesamtrate SUE					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	2 (5,3)	38	1 (2,6)	2,06 [0,17; 24,66] 0,5651 2,00 [0,18; 21,98] 0,5663 2,63 [-6,25; 11,51] 0,5567
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population.					
a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt und der Studienzugehörigkeit (A; B) als Kovariate berechnet.					
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 74: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach Abbruchgrund in Teilpopulation 2

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 38	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 38
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)
Oraler Herpes n (%)		
n (%)	0 (0,0)	1 (2,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)
Brustkrebs		
n (%)	1 (2,6)	0 (0,0)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; SOC: System-		

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 38	Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie N= 38
Organ-Klasse		

Tabelle 75: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, in Teilpopulation 2

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	9 (23,7)	38	10 (26,3)	0,87 [0,30; 2,50] 0,7919 0,90 [0,41; 1,99] 0,7920 -2,63 [-22,42; 17,15] 0,7917
Diarrhö					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	1 (2,6)	38	4 (10,5)	0,23 [0,02; 2,24] 0,2022 0,25 [0,03; 2,21] 0,2092 -7,89 [-19,08; 3,29] 0,1639
Erbrechen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	2 (5,3)	38	4 (10,5)	0,47 [0,08; 2,83] 0,4063 0,50 [0,09; 2,64] 0,4092 -5,26 [-17,53; 7,00] 0,3954
Übelkeit					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	3 (7,9)	38	5 (13,2)	0,57 [0,12; 2,62] 0,4615 0,60 [0,15; 2,39] 0,4636 -5,26 [-19,24; 8,71] 0,4554
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	3 (7,9)	38	7 (18,4)	0,38 [0,09; 1,63] 0,1903 0,43 [0,12; 1,57] 0,1970 -10,53 [-25,79; 4,74] 0,1736
Erkrankungen des Nervensystems					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	5 (13,2)	38	8 (21,1)	0,57 [0,16; 1,97] 0,3674 0,62 [0,22; 1,77] 0,3707 -7,89 [-25,01; 9,22] 0,3611
Kopfschmerzen					

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	4 (10,5)	38	5 (13,2)	0,78 [0,19; 3,22] 0,7241 0,80 [0,23; 2,81] 0,7244 -2,63 [-17,39; 12,13] 0,7234
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	19 (50,0)	38	15 (39,5)	1,53 [0,61; 3,87] 0,3601 1,27 [0,76; 2,12] 0,3629 10,53 [-12,08; 33,13] 0,3564
Erythem an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	5 (13,2)	38	3 (7,9)	1,77 [0,38; 8,19] 0,4615 1,67 [0,42; 6,63] 0,4636 5,26 [-8,71; 19,24] 0,4554
Reaktion an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	6 (15,8)	38	7 (18,4)	0,83 [0,25; 2,80] 0,7617 0,86 [0,31; 2,35] 0,7619 -2,63 [-19,83; 14,57] 0,7614
Schwellung an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	6 (15,8)	38	2 (5,3)	3,37 [0,62; 18,43] 0,1575 3,00 [0,63; 14,30] 0,1651 10,53 [-3,29; 24,35] 0,1334
Schmerzen an der Injektionsstelle					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	6 (15,8)	38	4 (10,5)	1,59 [0,40; 6,31] 0,5020 1,50 [0,45; 4,99] 0,5037 5,26 [-10,14; 20,67] 0,4982
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	15 (39,5)	38	8 (21,1)	2,45 [0,87; 6,87] 0,0885 1,88 [0,89; 3,94] 0,0960 18,42 [-2,15; 38,99] 0,0785

SOC PT	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	4 (10,5)	38	3 (7,9)	1,37 [0,28; 6,77] 0,6937 1,33 [0,31; 5,69] 0,6941 2,63 [-10,57; 15,84] 0,6924
Untersuchungen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	5 (13,2)	38	2 (5,3)	2,73 [0,48; 15,46] 0,2529 2,50 [0,50; 12,42] 0,2584 7,89 [-5,20; 20,99] 0,2335
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	7 (18,4)	38	9 (23,7)	0,73 [0,24; 2,25] 0,5761 0,78 [0,32; 1,90] 0,5771 -5,26 [-23,86; 13,33] 0,5745
Psychiatrische Erkrankungen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	4 (10,5)	38	2 (5,3)	0,47 [0,08; 2,83] 0,4063 0,50 [0,09; 2,64] 0,4092 -5,26 [-17,53; 7,00] 0,3954
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	4 (10,5)	38	1 (2,6)	4,35 [0,45; 42,45] 0,2022 4,00 [0,45; 35,40] 0,2092 7,89 [-3,29; 19,08] 0,1639
Augenerkrankungen					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	2 (5,3)	38	4 (10,5)	0,47 [0,08; 2,83] 0,4063 0,50 [0,09; 2,64] 0,4092 -5,26 [-17,53; 7,00] 0,3954
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse					

Tabelle 76: Ergebnisse für die Gesamtrate jeglicher, schwerer und nicht-schwerer UESI in Teilpopulation 2

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	4 (10,5)	38	2 (5,3)	2,12 [0,35; 12,69] 0,4063 2,00 [0,38; 10,56] 0,4092 5,26 [-7,00; 17,53] 0,3954
Schwere UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	38	0 (0,0)	38	1 (2,6)	0,14 [0,00; 6,82] 0,3173 NE NE
Nicht-schwere UESI: Gesamtrate					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	4 (10,5)	38	1 (2,6)	4,35 [0,45; 42,45] 0,2022 4,00 [0,45; 35,40] 0,2092 7,89 [-3,29; 19,08] 0,1639
Einzelne UESI differenziert nach Schweregrad					
Jegliche UESI: Arthralgie					
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	38	1 (2,6)	38	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38] 0,3173 NE NE
Schwere UESI: Arthralgie					
Es traten keine Ereignisse auf.					
Nicht schwere UESI: Arthralgie					
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	38	1 (2,6)	38	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38] 0,3173 NE NE
Jegliche UESI: Herpes simplex Infektion					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	2 (5,3)	38	1 (2,6)	2,06 [0,17; 24,66] 0,5651 2,00 [0,18; 21,98] 0,5663 2,63 [-6,25; 11,51] 0,5567

Studie	Dupilumab QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Placebo QW + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI] p-Wert RR ^a [95 %-KI] p-Wert RD ^a in % [95 %-KI] p-Wert
Schwere UESI: Herpes simplex Infektion					
Es traten keine Ereignisse auf,					
Nicht schwere UESI: Herpes simplex Infektion					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	2 (5,3)	38	1 (2,6)	2,06 [0,17; 24,66] 0,5651 2,00 [0,18; 21,98] 0,5663 2,63 [-6,25; 11,51] 0,5567
Jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil B					
24 Wochen	38	1 (2,6)	38	1 (2,6)	1,00 [0,06; 17,39] 1,0000 1,00 [0,06; 16,13] 1,0000 0,00 [-7,32; 7,32] 1,0000
Schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	38	0 (0,0)	38	1 (2,6)	0,14 [0,00; 6,82] 0,3173 NE NE
Nicht schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktion					
EE-1774 Teil B^b					
24 Wochen	38	1 (2,6)	38	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38] 0,3173 NE NE
Die Analysen beruhen auf der SAF-Population. a: OR, RR, RD und die zugehörigen p-Werte wurden mittels logistischem Regressionsmodell mit der Behandlung (Dupilumab; Placebo) als fixem Effekt berechnet. b: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio anhand Yusuf et al. [23] berechnet und dargestellt. Der zugehörige p-Wert wurde mittels normaler Approximation berechnet. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht Evaluierbar; OR: Odds Ratio; PT: <i>Preferred Term</i> ; QW: Wöchentliche Gabe; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: <i>Safety Analysis Set</i> ; SOC: System-Organ-Klasse; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse					

5.2 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	19. Juli 2023
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH (Pfizer) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dupilumab (Dupixent) im Anwendungsgebiet:</p> <p>Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1) [1].</p> <p>In seiner Dossierbewertung erläutert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 13.04.2023 eine Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch das pharmazeutische Unternehmen (pU) (30.03.2023) vorgenommen hat. Dabei werden keine Gründe für diese Änderung der zVT genannt.</p> <p>Pfizer bittet darum, die Gründe für eine Änderung der zVT transparent zu kommunizieren. Zudem sieht Pfizer es kritisch, dass die Änderung der zVT nach Einreichung des Dossiers vorgenommen wurde.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Arzneimittel-Agentur E. Dupixent - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Abgerufen am 19. Juli 2023, von <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>. 2023.

5.3 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	20.07.2023
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.07.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, mind. 40 kg.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmith-Kline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Dupilumab wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten⁴⁶ bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p>	<p>Die Einbindung von externen Sachverständigen liegt im Ermessen des IQWiG.</p>

⁴⁶ Dieser Text schließt prinzipiell alle Geschlechter mit ein. Zur besseren Lesbarkeit wird jedoch nur eine Geschlechtsform verwendet – welche das ist, liegt im Ermessen derjenigen, die den Text verfasst haben.

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	18 Juli 2023
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent® Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis Vorgangsnummer: 2023-04-01-D-917 IQWiG-Bericht: Nr. 1587 vom 28.06.2023
Stellungnahme von	Dr. Falk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab/Dupixent® ist zugelassen zur „<i>Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.</i>“</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiGs für Dupilumab in diesem Anwendungsgebiet wurde am 03.07.2023 veröffentlicht.</p> <p>Dr. Falk Pharma GmbH ist der Zulassungsinhaber des Arzneimittels Jorveza® Schmelztabletten (Budesonid). Budesonid wird zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen angewendet. Dr. Falk Pharma nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerFO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Dupilumab teil.</p> <p>Im Folgenden nimmt Dr. Falk Pharma zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und deren Umsetzung in der bewerteten Studie Stellung.</p> <p>Die ursprünglich vom G-BA festgelegte zVT für das oben benannte Anwendungsgebiet von Dupilumab war eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, in deren Rahmen Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als Komparatoren infrage kommen; zudem kann eine endoskopische</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Dilatation bei refraktären Fällen vereinzelt eine mögliche Behandlungsoption sein (vgl. Angaben des Herstellers im Dossier, Modul 3).

Infolge des BSG-Urteils vom 22.02.2023 hat der G-BA am 13.04.2023 die zVT geändert und festgelegt, dass Arzneimittel, die keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, nicht als zVT im engeren Sinne in Betracht kommen. Daraus folgt aus Sicht des G-BA, dass für diejenigen Patienten, für die Budesonid keine Therapieoption (mehr) ist, die zVT *Best Supportive Care* ist.

Der Gesetzgeber hat in Reaktion auf das BSG-Urteil vom 22.02.2023 eine Anpassung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung im Rahmen des ALBVVG vorgesehen. Diese soll klarstellen, dass in bestimmten Fallkonstellationen die zulassungsüberschreitende Anwendung eines Arzneimittels als zVT zulässig ist. Ein solcher Fall liegt hier vor: Einzig das Arzneimittel Jorveza® Schmelztabletten (Budesonid) ist zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis zugelassen. Aus diesem Grund wird das Arzneimittel Jorveza® Schmelztabletten (Budesonid) bevorzugt vor anderen Kortikosteroid-Formulierungen zur Behandlung der EoE empfohlen [1]. Jorveza® Schmelztabletten zeigen dabei eine hohe klinisch-histologische Remissionsrate in der Induktionstherapie der eosinophilen Ösophagitis und sind in der Lage die erreichte Remission der Patienten langfristig aufrecht zu erhalten [2].

Daher empfiehlt auch die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) in erster Linie die Behandlung der Patienten mit topischen Kortikosteroiden [2]. PPI und Eliminationsdiäten stellen nur alternative Therapieoptionen

Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Jugendliche ab 12 Jahren sowie Erwachsene mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt, wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei stellten Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mögliche Komparatoren dar, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Budesonid ist für die Behandlung der EoE bei Erwachsenen zugelassen, nicht jedoch bei Minderjährigen. Zur Anwendung von PPI bei der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis besteht bisher keine Zulassung. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Demzufolge wurde kurz nach Verfahrensstart im April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Es wurden zwei Patientenpopulationen berücksichtigt: a) Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch in Frage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben mit der Benennung von Budesonid als zweckmäßige Vergleichstherapie und b) Erwachsene und Jugendliche mit EoE, für die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht in Betracht kommt, für die als zweckmäßige Vergleichstherapie *Best Supportive Care* bestimmt wurde.

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) im Juli 2023 wurde die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung geändert, sodass bei Vorliegen der in § 6

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dar, die u. a. nicht zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis zugelassen sind. Andere topische Kortikosteroide, wie bspw. Fluticason, sind zur Behandlung der Patienten mit eosinophiler Ösosphagitis ebenfalls nicht zugelassen und somit nicht als zVT geeignet.</p> <p>Vor diesem Hintergrund erscheint die ursprünglich vom G-BA festgelegte zVT, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Budesonid/Jorveza[®], weiterhin sachgerecht.</p> <p>Grundsätzlich muss bei der Nutzenbewertung in der vorliegenden Indikation berücksichtigt werden, dass es sich bei der eosinophilen Ösophagitis um eine seltene, chronisch-progrediente Erkrankung handelt, für die bislang mit dem Arzneimittel Jorveza[®] Schmelztabletten (Budesonid) nur eine zugelassene Therapie und nur sehr wenige, hierbei jedoch nicht zugelassene Therapiealternativen zur Verfügung stehen.</p>	<p>Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV genannten Voraussetzungen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise wieder bestimmt werden kann. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der Gesetzesänderung angezeigt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA als sachgerecht an, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. In der vorliegenden Indikation wird für die Gesamtpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) benannt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Falk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine Anmerkungen zu spezifischen Aspekten	

Literaturverzeichnis

1. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. (2022): British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*; 71(8):1459-87.
2. DGVS (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). [Zugriff: 20.07.2023]. URL: <https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2023/03/LL-Reflux-Leitlinie-final-13.03.23.pdf>.

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21. Juli 2023
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®), eosinophile Ösophagitis (IQWiG-Berichte – Nr. 1587, Dossierbewertung A23-23- Version 1.0, Stand 28.06.2023)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Dupilumab (DUPIXENT®) wird angewendet „zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“ [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 03.07.2023 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Dupilumab Stellung zu nehmen, da es um Informationen und die Beantwortung grundlegender Fragen im Indikationsgebiet geht, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sind. BMS entwickelt Cendakimab (CC-93538) einen monoklonaler Antikörper, der selektiv für IL-13-Zytokine ist zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Therapeutischer Bedarf</p> <p>Die EoE ist eine chronisch progressive, allergische/immunvermittelte Erkrankung, bei der es durch eine chronische Infiltration des Gewebes durch bestimmte Abwehrzellen zu einer Entzündungsreaktion der Speiseröhre bis hin zur Fibrose kommt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Derzeit steht nur eine sehr begrenzte Anzahl an Therapien für die Patient:innen zur Verfügung. Die etablierten Arzneimittel dienen überwiegend einer unspezifischen Behandlung des Entzündungsgeschehens (z.B. topische Kortikosteroide (TCS)) oder einer unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (z.B. Protonenpumpeninhibitoren (PPI)). In der Konsequenz leisten sie einen wichtigen Beitrag zur Kontrolle der Krankheitsaktivität, erfüllen aber nicht oder unzureichend die Therapieziele einer langfristigen Krankheitskontrolle. Insbesondere aber für Patient:innen die bereits auf eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend angesprochen haben, diese nicht vertragen oder für diese nicht indiziert sind ergibt sich ein sehr hoher therapeutischer Bedarf.</p> <p>Mit Dupilumab steht Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE ein neues Präparat zur Verfügung, welches das Therapiespektrum relevant erweitert und eine wichtige neue Therapieoption darstellt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. I.6	<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG erläutert, der G-BA habe die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zwei Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pharmazeutischen Unternehmen (pU) angepasst und zum heutigen Zeitpunkt (neu) bestimmt [2]. Dabei wird zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung (1): Erwachsenen mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben <ul style="list-style-type: none"> ○ zVT: Budesonid • Fragestellung (2): Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen haben oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt <ul style="list-style-type: none"> ○ zVT: Best Supportive Care (BSC) 	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten.</p> <p>Neben Dupilumab ist bisher nur Budesonid explizit für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen zugelassen. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren hingegen sind bisher, außer Dupilumab, keine Arzneimittel zugelassen. Auch die in den</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter konventioneller medikamentöser Therapie würden dabei gemäß S2k- Leitlinie topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren gefasst.</p> <p>Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet könne die</p>	<p>Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe, topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren, sind für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EoE nicht zugelassen.</p> <p>Die Leitlinien^{47, 48, 49, 50} sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroide aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die belastbarste Evidenz im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor.^{51, 52, 53, 54}</p>

⁴⁷ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358

⁴⁸ Hirano I, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(5):416-423

⁴⁹ Rank MA et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124(5):424-440.e417

⁵⁰ Madisch A, Koop H, Miehke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

⁵¹ Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Drugs R D 2018;18(4):259-269.

⁵² Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. Pediatrics 2020;146(5)

⁵³ Hao LX et al. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. Gastroenterol Hepatol 2021;44(4):251-260.

⁵⁴ de Heer J, Miehke S, et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. Digestion 2020; 102: 377–385

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>symptomatische Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen mit Protonenpumpeninhibitoren angezeigt sein.</p> <p>Vor dem Hintergrund des Urteils des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R merkt der G-BA weiterhin an, dass im vorliegenden Fall die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, im engeren Sinne nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen.</p> <p>Im eingereichten Nutzendossier zu Dupilumab legt der pU Daten gegenüber der zur Einreichung gültigen ZvT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ dar. Dafür zieht er die Studie EE-1774 heran,</p>	<p>Neben Budesonid werden in den Leitlinien auch PPI empfohlen.^{30–33} Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE gibt es Evidenz u.a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen^{55, 56, 57} sowie einzelnen Studien^{58, 59, 60, 61}.</p> <p>Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer</p>

⁵⁵ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

⁵⁶ Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606.

⁵⁷ Rokkas T et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of eosinophilic esophagitis in adults and children *J Clin Gastroenterol* 2020

⁵⁸ Gutierrez-Junquera C, et al. High relevance of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

⁵⁹ Gómez-Torrijos, E et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43: 534-540

⁶⁰ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

⁶¹ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018: 62: 704–710

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in welchen Dupilumab gegenüber Placebo verglichen wird. Die Begleittherapie der Studie entspricht nach Angaben des pU den Anforderungen des G-BA an eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe wonach Budesonid und PPI als leitlinienkonforme Behandlung in Frage kommen. So war für Patient:innen mit nicht-tolerierbaren EoE Symptomen, eine Notfalltherapie mit TCS möglich. Alle Patient:innen seien PPI erfahren und konnten diese im Vorfeld der Studie bzw. während des Screenings erhalten.</p> <p>Das IQWiG hält die Daten für die Nutzenbewertung bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung (1): Erwachsenen mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben <ul style="list-style-type: none"> ○ ZvT: Budesonid <p>Der Einsatz von TCS war in der Studie nicht erlaubt. Der Einsatz von TCS war nur als Notfalltherapie möglich.</p>	<p>Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nicht Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht Ansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.</p> <p><u>Jugendliche 12 bis < 18 Jahre</u></p> <p>Bei Jugendlichen stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Jugendliche steht, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine andere zugelassene Therapieoption zur Verfügung, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p><u>Erwachsene</u></p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung (2): Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen haben oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt <ul style="list-style-type: none"> ○ zVT: Best Supportive Care (BSC) <p>Der Einsatz von PPI in der Studie war eingeschränkt. Patient:innen die vor Studienbeginn eine Therapie mit PPI erhielten, durften diese fortsetzen mussten die Dosis aber während der Studie stabil halten. Alle anderen Patient:Innen durften während der Studie keine Behandlung mit PPI starten.</p> <p>Nach IQWiG sind damit die Voraussetzungen des G-BA an die zVT nicht erfüllt, da dem Studienarzt insbesondere keine Auswahl aller benannten Behandlungsoptionen sowie keine Möglichkeit zur Anpassung der Therapien möglich war.</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Derzeit ist keine der existierenden Therapieformen für alle EoE-Patienten gleichermaßen geeignet. Zudem existieren keine, zwischen den Therapien direkt vergleichenden Studien, die eine Entscheidungsfindung im Sinne eines für alle Patienten einheitlichen</p>	<p>Mit Budesonid steht eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die als Teil des Therapiestandards für die Behandlung von Erwachsenen mit EoE angesehen wird. Sofern unter einer Behandlung mit Budesonid nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen keine Remission erreicht wurde, sollte laut Leitlinienempfehlungen die Therapie umgestellt werden. Demnach sollte ein Therapievorschlag mit PPI unternommen werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann durch eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI eine Remission erreicht werden. Insgesamt stellen die Behandlung mit Budesonid sowie die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI bei Erwachsenen zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Dabei kommt die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die (relevante) Patientengruppe infrage, die durch eine Behandlung mit Budesonid allein keine zufriedenstellende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht hat. Sofern eine Behandlung mit Budesonid als einzige Therapie der EoE zu keiner Remission führt oder Budesonid aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, sollte eine Therapie mit PPI unternommen werden. In diesen Fällen</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiealgorithmus erleichtern könnten. Vielmehr gestaltet sich die Therapiesituation in der EoE so, dass die Standardtherapie aus den zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen für jeden Patienten individuell ermittelt werden muss.</p> <p>Aus Sicht von BMS entspricht eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ daher weiterhin dem Versorgungsstandard in Deutschland.</p> <p>Bezüglich des Einsatzes von Kortikosteroiden, widerspricht eine Notfalltherapie aus Sicht von BMS nicht der Umsetzung der ZvT sofern die Patient:innen in der Studie verbleiben und für die Auswertungen berücksichtigt werden können.</p> <p>Die Relevanz der Flexibilität bezüglich einer Behandlung mit PPI ist aus Sicht von BMS zu diskutieren. So sind die Patient:innen in den Zulassungsstudien im Indikationsgebiet i.d.R. bereits PPI erfahren, ohne dass eine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt werden konnte. Sofern für Patient:innen dennoch eine Indikation für den (weiteren) Einsatz von PPI bestand, durften Patient:innen diese weiterführen.</p> <p>BMS stellt sich daher die Frage, inwieweit die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA dem heutigen Stand der Erkenntnisse im Indikationsgebiet und bezüglich der</p>	<p>ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz von PPI gegenüber Budesonid regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, der zugrundeliegenden evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ und unter Berücksichtigung der Erfahrung aus der klinischen Praxis in der Versorgung von Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.</p> <p>Sofern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch solche Patienten umfasst sein sollen, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, oder auch welche, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, so ist davon auszugehen, dass bei diesen Personen eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>formalen Bestimmung relevanter Komparatoren auch vor dem Hintergrund erneut aktualisierter gesetzlicher Entwicklungen entspricht.</p> <p>Darüber hinaus möchte BMS ein generelles Problem adressieren: In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V werden pivotale Studien mit der Begründung einer mangelnden Umsetzung der zVT, wie z.B. fehlende bedarfsgerechte Anpassungsmöglichkeiten, oftmals nicht anerkannt. BMS ist der Auffassung, dass unter der Berücksichtigung der internen und externe Validität von Studien zum Zwecke der Nutzenbewertung, pivotale Zulassungsstudien, die die Wirksamkeit und Unverträglichkeit eines Arzneimittels untersuchen und darauf angelegt sind, den Einfluss von Störvariablen möglichst gering zu halten, generell berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Sofern die Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhaften Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</p> <p>Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z.B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage.</p>

Literaturverzeichnis

[1] Sanofi Winthrop Industrie: Fachinformation Dupixent® 300mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fertigpen. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021745> [zuletzt angerufen am 06.07.2023].

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): IQWiG-Berichte – Nr. 1587 Dupilumab (eosinophile Ösophagitis) Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung zum Projekt A23-23-Version 1.0 Stand 28.06.2023. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6469/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-917.pdf [zuletzt abgerufen am 06.07.2023].

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)

Datum	17.07.2023
Stellungnahme zu	Dupilumab/ Dupixent
Stellungnahme von	<p>PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt Prof. Dr. med. Stephan Miehle, Hamburg Prof. Dr. med. Martin Storr, München Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen</p> <p>für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) und die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehlke, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab (Dupixent[®]) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der bereits für andere Indikationen (Atopische Dermatitis (AD), Asthma, Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), Prurigo nodularis (PN)) zugelassen ist. Dupilumab (Dupixent[®]) ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (Fachinformation: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).</p> <p>In den 90er Jahren wurde die EoE erstmals als klinisch-pathologische Entität beschrieben [1, 2]. Seit dieser Zeit hat sich die EoE von einer seltenen Erkrankung zu einer der häufigsten entzündlichen Erkrankungen der Speiseröhre entwickelt. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Arbeiten zu Prävalenz- und Inzidenz der EoE dar [3, 4].</p> <p>Die aktive EoE stellt eine chronische, immun/antigen vermittelte Erkrankung der Speiseröhre dar, welche mit Symptomen der ösophagealen Dysfunktion einhergeht und durch eine eosinophilenreichen Inflammation histologisch gekennzeichnet ist. Andere lokale oder systemische Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie müssen ausgeschlossen werden [5, 6].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehlke, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die EoE ist eine chronische Erkrankung, die unbehandelt progressiv verläuft [7, 8], rezidiert [9–11] und mit einer deutlich reduzierten Lebensqualität [12] einhergeht. Eine unbehandelte oder unzureichend behandelte EoE mündet in einer Gewebsfibrose und in einer nicht mehr umkehrbaren Speiseröhrenfehlfunktion.</p> <p>Ursprünglichen Sichtweisen folgend wurde die EoE initial dem Spektrum der Refluxkrankheit zugeordnet. Dies ist heutzutage nicht mehr der Fall, vielmehr werden Refluxkrankheit und EoE als eigenständige Krankheitsentitäten betrachtet. Dies liegt an der vollkommen unterschiedlichen Pathophysiologie.</p> <p>Ziele der Therapie der aktiven EoE sind somit nicht die Symptomkontrolle, sondern das Erreichen einer klinischen und histologischen Remission [5, 6]. Dies sollte durch klinische und endoskopisch-histologische Bewertung nach 8 bis 12 Wochen beurteilt werden. Sobald eine klinische und histologische Remission erreicht ist, sollte die Erhaltungstherapie fortgesetzt werden, um die Remission aufrechtzuerhalten [13]. Eine langandauernde Remissionserhaltung der EoE verbessert nicht nur die Lebensqualität dieser Patienten, sondern reduziert auch das Risiko für bolusobstruktive Ereignisse und remodellierende Prozesse (Fibrose) [14, 15].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehke, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6 (Tab. 2) und I.8	<p>Anmerkung: Im IQWIG-Report wird mehrmals auf die symptomatische Therapie von Refluxsymptomen mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) hingewiesen. Diese Aussage impliziert einen angenommenen und direkten Zusammenhang zwischen gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) und Eosinophiler Ösophagitis (EoE). Auch wenn GERD und EoE in einer Leitlinie zusammengefasst besprochen werden, stellen die Krankheitsbilder GERD und EoE unterschiedliche Entitäten dar. Dies ist im Statement 5.2 der S2k-Leitlinie explizit festgelegt worden [5].</p> <p>Die symptomatische Behandlung von Refluxsymptomen bei EoE mit einem PPI spielt nur dann eine Rolle, wenn eine koexistente GERD vorliegt, was in der Mehrzahl der Patienten nicht der Fall ist.</p> <p>Der PPI hat damit für die Behandlung der EoE im Sinne der symptomatischen Kontrolle von EoE-Symptomen keinen medizinischen/therapeutischen Stellenwert. Das partielle Ansprechen von EoE-Patienten auf einen PPI als eine mögliche Therapieoption [16] ist nicht auf die Säurehemmung</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehlke, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zurückzuführen, sondern auf einen anti-eosinophilen Effekt der PPI. Die PPI-Therapie, so sie denn bei der EoE zur Anwendung kommen sollte, zielt dabei nicht auf die Kontrolle von Refluxsymptomen, sondern auf die klinische, endoskopische und histologische Remission als zentrale Therapieziele der EoE ab. Eine PPI-Therapie bei aktiver EoE stellt eine medikamentöse, anti-inflammatorische und remissionsinduzierende/-erhaltende Therapieoption dar, die in Anbetracht inzwischen vorhandener spezifischer EoE-Therapien allenfalls noch in Einzelfällen gewählt wird. Dabei ist anzumerken, dass die PPI Therapie bei Erwachsenen und Kindern für die Behandlung der EoE keine Zulassung hat. Obwohl PPIs im off-label Einsatz zwar in bis zu 50 % der Fälle eine histologische Remission erzielen, erfahren diese im weiteren Verlauf einen Wirkungsverlust, so dass spätestens dann ein Therapiewechsel notwendig wird. Sollte eine GERD bei aktiver oder inaktiver EoE koexistieren, kann eine symptomorientierte PPI-Therapie zur Anwendung kommen.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehlke, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6 (Tab. 2) und I.8	<p>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) und Best supportive Care (BSC):</p> <p>Das IQWiG hat folgende zVTs angesetzt/angenommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Topische Corticosteroid (tCS)-naive Erwachsene mit EoE -> Budesonid 2. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt -> Best Supportive Care mit Verwendung von PPI zur symptomatischen Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen, endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z. B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. 	<p><u>Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Für Jugendliche ab 12 Jahren sowie Erwachsene mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt, wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei stellten Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mögliche Komparatoren dar, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Budesonid ist für die Behandlung der EoE bei Erwachsenen zugelassen, nicht jedoch bei Minderjährigen. Zur Anwendung von PPI bei der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis besteht bisher keine Zulassung. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Demzufolge wurde kurz nach Verfahrensstart im April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Es wurden zwei</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehke, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus medizinisch-klinischer Sicht ist diese Festsetzung mit folgender Begründung nicht nachvollziehbar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Dupilumab-Therapie bei aktiver EoE ist nach EMA-Zulassung und Fachinformation als eine „Last-Line“-Therapie anzusehen. EoE-Patienten kommen im klinischen Alltag und auch nach Leitlinien für eine Dupilumab-Therapie in Frage, wenn zuvor die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien (tCS, PPI) nicht zum Erreichen der o.g. Therapieziele geführt haben. Aufgrund dessen kann Budesonid aus medizinisch-klinischer Sicht keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen. Für das Kindesalter ist ferner anzumerken, dass bislang keine der erwähnten Substanzen eine Therapiezulassung erhalten haben, diese daher auch aus diesem Grund keine Vergleichstherapien darstellen können. 	<p>Patientenpopulationen berücksichtigt: a) Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch in Frage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben mit der Benennung von Budesonid als zweckmäßige Vergleichstherapie und b) Erwachsene und Jugendliche mit EoE, für die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht in Betracht kommt, für die als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care bestimmt wurde.</p> <p>Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) im Juli 2023 wurde die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung geändert, sodass bei Vorliegen der in § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV genannten Voraussetzungen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise wieder bestimmt werden kann. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der Gesetzesänderung angezeigt.</p> <p>Zusammenfassend sieht der G-BA als sachgerecht an, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. In der vorliegenden Indikation wird für die Gesamtpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehle, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Die zweite zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) mit oder ohne Verwendung eines PPI zur symptomatischen Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen eignet sich aus vielerlei Gründen ebenfalls nicht für eine zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC bei aktiver EoE verbietet sich und stellt medizinisch gesehen, in Anbetracht der potentiell lebensbedrohlichen EoE Symptome, einen in allen Altersgruppen groben Behandlungsfehler dar. Im Statement 5.4 und 5.13 der S2k-Leitlinie [5] wird aufgezeigt, dass eine unbehandelte aktive EoE zu einem Umbau der Speiseröhre mit Strikturen und Funktionsstörungen führen kann und daher immer eine entzündungskontrollierende Behandlung erfolgen soll. Bei BSC eines Patienten mit aktiver EoE würde man nicht nur eine deutliche Reduktion der Nahrungsaufnahme sondern auch potentielle Komplikationen wie bolusobstruktive Ereignisse, die Entwicklung von Strikturen und die Notwendigkeit endoskopischer Intervention billigend in Kauf nehmen. Es sei an dieser Stelle nochmal explizit erwähnt, dass eine Bolusobstruktion häufig, wenn sie sich nicht spontan löst,</p>	<p>Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) benannt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Ulrike von Arnim, Magdeburg, Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Frankfurt, Prof. Dr. med. Stephan Miehle, Hamburg, Prof. Dr. med. Martin Storr, München, Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu einer Notfallendoskopie mit hohem Komplikationsrisiko führen kann. Aus pädiatrischer Sicht ist ein BSC Behandlungsansatz grundsätzlich auch insofern entschieden abzulehnen, da konsekutiv schwere Folgeschäden hinsichtlich der psychischen und somatischen Entwicklung zu erwarten sind. Davon abgesehen besteht im Kindes- und Jugendalter die dringende Notwendigkeit und der gesundheitsmedizinische ärztliche Auftrag mittels einer effektiven Therapie einen chronischen und irreversiblen Gewebsumbau der Speiseröhre zu verhindern.</p>	

Literaturverzeichnis

References

- 1 *Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R et al.* Idiopathische, eosinophile Ösophagitis: eine häufig verkannte Krankheit mit typischer Klinik und diskretem endoskopischem Bild. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1419–1429
- 2 *Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al.* Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993: 109–116
- 3 *Navarro P, Arias Á, Arias-González L et al.* Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1116–1125; DOI: 10.1111/apt.15231
- 4 *Hahn JW, Lee K, Shin JI et al.* Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.005
- 5 *Madisch, Ahmed, Koop, Herbert, Miehlke, Stephan, Leers, Jessica, Pech, Oliver, Lorenz, Pia, Lynen Jansen, Petra, Schilling, Dieter, Labenz, Joachim et al.* S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2023: 862–933
- 6 *Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335–358; DOI: 10.1177/2050640616689525
- 7 *Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL et al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2009; 48: 30–36; DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181788282
- 8 *Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, Wijkerslooth LRH de et al.* The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113: 836–844; DOI: 10.1038/s41395-018-0052-5
- 9 *Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C et al.* Fluticasone Propionate Orally Disintegrating Tablet (APT-1011) for Eosinophilic Esophagitis: Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2485-2494.e15; DOI: 10.1016/j.cgh.2022.02.013
- 10 *Straumann A, Conus S, Degen L et al.* Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 400-9.e1; DOI: 10.1016/j.cgh.2011.01.017
- 11 *Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S et al.* Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1672-1685.e5; DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039

- 12 *Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE et al.* Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1000–1010; DOI: 10.1111/apt.13370
- 13 *Arnim U von, Biedermann L, Aceves SS et al.* Monitoring Patients With Eosinophilic Esophagitis in Routine Clinical Practice - International Expert Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; DOI: 10.1016/j.cgh.2022.12.018
- 14 *Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E et al.* Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2014; 69: 1248–1254; DOI: 10.1111/all.12455
- 15 *Christoph Schlag, Alex Straumann, Alfredo J Lucendo, Stephan Miehlke, Michael Vieth, Luc Biedermann, Cecilio Santander Vaquero, Constanza Ciriza de los Rios, Christoph Schmöcker, Ahmed Madisch, Petr Hruz, Jamal Hayat, Ulrike von Arnim, Albert Jan Bredenoord, Stefan Schubert, Ralph Mueller, Roland Greinwald, Alain Schoepfer, Stephen Attwood on behalf of the international EOS-2 study group.* Budesonide orodispersible tablets maintain clinical, histological and endoscopic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis: Results from the 96-weeks open-label extension phase following the 1-year double-blind EOS-2 trial. *Digestive Disease week 2023*
- 16 *Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J.* Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 13-22.e1; DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.041

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI e. V.)

Datum	15.07.2023
Stellungnahme zu	Dupilumab - 2023-04-01-D-917
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI e. V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Speiseröhre, deren Pathomechanismus bisher nur bedingt verstanden wird. Es wird davon ausgegangen, dass der EoE ein Barrieredefekt der Speiseröhrenschleimhaut zugrunde liegt, in dessen Folge es zum Eindringen von Allergenen kommt, wodurch eine Immunantwort vom Typ 2 ausgelöst wird. Kennzeichnend für die Erkrankung ist nicht nur der Nachweis von Eosinophilen im Gewebe, sondern erhöhte Typ 2 Zytokine wie Interleukin(IL)-4, IL-5 und IL-13 als Ausdruck einer entzündlichen T-Helfer-Zell-Antwort und verantwortlich für die zellulären Antworten, die langfristig zum Gewebeumbau führen [1-3].</p> <p>Die Symptomatik wechselt altersbedingt, was die frühzeitige Diagnose erschwert. Im Säuglings- und Kleinkindalter äußert sich eine EoE durch unspezifische Symptome wie Nahrungsverweigerung, Würgen/ Erbrechen, Gedeihstörung u. a., im Schulkindalter stehen Bauchschmerzen, Übelkeit und klinische Zeichen einer Gastritis im Vordergrund, erst mit zunehmendem Alter treten typische Symptome wie Schluckbeschwerden, Bolus-Impaktationen und Sodbrennen auf [1, 2].</p> <p>Die Beschwerden führen zu einem angepassten und oftmals eingeschränkten Essverhalten [4, 5]. Die Lebensqualität der Betroffenen ist durch die Symptomatik und die Chronizität der Erkrankung massiv eingeschränkt [2]. Bei der Triggersuche werden oftmals umfangreiche und sehr einschneidende Diätkonzepte eingesetzt, die kurzzeitig zwar</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten.</p> <p>Neben Dupilumab ist bisher nur Budesonid explizit für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen zugelassen. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren hingegen sind bisher, außer Dupilumab, keine Arzneimittel zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erfolge zeigen, langfristig aber nur selten durchhaltbar sind [6]. Folgen solcher Diäten sind häufig eine z. T. deutliche Gewichtsabnahme, eine unzureichende Nährstoff-Bedarfsdeckung, eine Einschränkung der sozialen Teilhabe und damit eine zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität [4, 6]. Folglich werden Eliminationsdiäten in der deutschen Leitlinie sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter lediglich als „kann“-Option genannt [2]. Sollte diese Option gewählt werden, ist eine diätetische Betreuung notwendig [2].</p> <p>Die Ergebnisse der Phase 3 Studie zur Anwendung von Dupilumab, einem humanen monoklonalen Antikörper, der IL-4 und IL-13 Signale blockiert, zeigen eine neue erfolgsversprechende Therapieoption, die offenbar direkt in den Krankheitsprozess eingreift: Die wöchentliche subkutane Gabe von 300 mg Dupilumab führte bei 60% der 81 Teilnehmer zu einer</p>	<p>genannten Wirkstoffe, topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren, sind für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EoE nicht zugelassen.</p> <p>Die Leitlinien^{62, 63, 64, 65} sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroide aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die belastbarste Evidenz im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor.^{66, 67, 68, 69}</p> <p>Neben Budesonid werden in den Leitlinien auch PPI empfohlen.^{30 - 33} Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen herbeiführen. Zur Anwendung von</p>

⁶² Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-358

⁶³ Hirano I, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):416-423

⁶⁴ Rank MA et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):424-440.e417

⁶⁵ Madisch A, Koop H, Miehlke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. *Z Gastroenterol* 2023; 61(07): 862-933

⁶⁶ Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs R D* 2018;18(4):259-269.

⁶⁷ Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5)

⁶⁸ Hao LX et al. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(4):251-260.

⁶⁹ de Heer J, Miehlke S, et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion* 2020; 102: 377–385

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
histologischen Remission, während in der Plazebogruppe lediglich bei 5% der Teilnehmer eine Remission beobachtet wurde [7].	PPI bei EoE gibt es Evidenz u.a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen ^{70, 71, 72} sowie einzelnen Studien ^{73, 74, 75, 76} .

⁷⁰ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

⁷¹ Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606.

⁷² Rokkas T et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of eosinophilic esophagitis in adults and children *J Clin Gastroenterol* 2020

⁷³ Gutierrez-Junquera C, et al. High relevance of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

⁷⁴ Gómez-Torrijos, E et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43: 534-540

⁷⁵ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

⁷⁶ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018: 62: 704–710

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen Fußnote d	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Zitat Fußnote d: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Anmerkung: Bei der EoE geht es nicht nur um die Behandlung von Symptomen, sondern um die Verhinderung eines Gewebeumbaus. Um den Gewebeumbau zu verhindern, muss eine aktive EoE behandelt werden (s. Statement 5.4 [2] „Die unbehandelte EoE geht in der Regel mit einer chronisch-persistierenden Entzündung einher, die zu einem Umbau des Ösophagus mit Strikturen und Funktionsstörungen führen kann.“). Eine Behandlung ist auch dann erforderlich, wenn keine Symptome vorliegen, denn „Symptome korrelieren nicht zuverlässig mit der histologischen Aktivität der EoE“ Statement 5.17 [2]).</p> <p>Die Lebensqualität der Betroffenen ist nicht nur durch die Symptomatik, sondern auch durch die Begleitumstände (z. B. Diät) beeinträchtigt (s. allgemeine Anmerkungen). In der deutschen S2k Leitlinie unter Statement 5.6. [2] heisst es: „Der chronische Verlauf, die eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten und die Notwendigkeit engmaschiger klinischer und endoskopisch-histologischer Verlaufskontrollen wirkt sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL, health related</p>	<p>Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nicht Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht Ansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.</p> <p><u>Jugendliche 12 bis < 18 Jahre</u></p> <p>Bei Jugendlichen stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen Fußnote d	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>quality of life) bei Kindern und Erwachsenen aus. Dies zieht psychologische und soziale Folgen nach sich“.</i></p> <p>Diese wichtigen Aspekte bleiben in der o. g. Betrachtung unberücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Notwendigkeit der Behandlung einer aktiven EoE (auch ohne Symptomatik) und vor allem die verschiedenen Facetten der Lebensqualität-Beeinträchtigung sollten berücksichtigt werden.</p>	<p>wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Jugendliche steht, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine andere zugelassene Therapieoption zur Verfügung, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>
	<p>2. Zitat Fußnote d: Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann die symptomatische Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen mit Protonenpumpeninhibitoren angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird.</p> <p>Anmerkung: Die Symptomatik umfasst deutlich mehr Symptome als Sodbrennen und Refluxsymptome, denn die EoE ist KEIN GERD (vgl Statement 5.2 „EoE und GERD sind unterschiedliche Entitäten, die unabhängig voneinander koexistieren oder sich bidirektional beeinflussen können.“</p>	<p><u>Erwachsene</u></p> <p>Mit Budesonid steht eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die als Teil des Therapiestandards für die Behandlung von Erwachsenen mit EoE angesehen wird. Sofern unter einer Behandlung mit Budesonid nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen keine Remission erreicht wurde, sollte laut Leitlinienempfehlungen die Therapie umgestellt werden. Demnach sollte ein Therapieversuch mit PPI unternommen werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann durch eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI eine Remission erreicht werden. Insgesamt stellen die Behandlung mit Budesonid sowie die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI bei</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen</p> <p>Fußnote d</p> <p>Statement 5.5 „Die häufigsten Symptome bei Jugendlichen und Erwachsenen sind Dysphagie und Bolusobstruktion. Bei Kleinkindern und Kindern sind Refluxsymptome, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Nahrungsverweigerung und Wachstumsstörungen am häufigsten.“</p> <p>Eine Dilatation hat keinen Einfluss auf die Entzündung, die langfristig zur Fibrosierung und zum Gewebeumbau führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es sollte die gesamte Symptomatik (auch altersgemäß!) berücksichtigt werden. Außerdem sollte der Tatsache Rechnung getragen werden, dass die Dilatation NICHT die Entzündung beeinflusst und damit NICHT in den Krankheitsverlauf (Fibrosierung & Gewebeumbau) eingreift.</p>	<p>Erwachsenen zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Dabei kommt die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die (relevante) Patientengruppe infrage, die durch eine Behandlung mit Budesonid allein keine zufriedenstellende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht hat. Sofern eine Behandlung mit Budesonid als einzige Therapie der EoE zu keiner Remission führt oder Budesonid aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, sollte eine Therapie mit PPI unternommen werden. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz von PPI gegenüber Budesonid regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>
	<p>3. Zitat Fußnote d: Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z. B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden.</p>	<p>Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, der zugrundeliegenden evidenzbasierten³⁴⁻⁴⁴ Leitlinienempfehlungen³⁰⁻³³ und unter Berücksichtigung der Erfahrung aus der klinischen Praxis in der Versorgung von Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE wird als zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen Fußnote d	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die meisten Diäten sind empirischer Natur und werden initial zur Remissionsinduktion eingesetzt. Da die Diäten in der Regel sehr umfangreich und sehr einschneidend sind (s. allgemeine Anmerkungen bzw. [6]), sind dauerhafte Diätansätze nur selten eine Option, zumal ein individueller Trigger nicht immer gefunden wird. Folglich ist Diät in der aktuellen S2k-Leitlinie weder im Kindes- noch im Erwachsenenalter als first-line-therapy, sondern nur als „kann“-Option genannt (vgl. Empfehlung 5.14 sowie 5.27 und 5.28 [2]. Eine Diät muss ernährungstherapeutisch betreut werden (vgl. Empfehlung 5.14). Im Kindes- und Jugendalter ist eine ernährungstherapeutische Betreuung immer erforderlich (Empfehlung 5.26 [2]: <i>„Im Kindes- und Jugendalter sollte bereits bei initialer Diagnosestellung eine in Nahrungsmittelallergien versierte Ernährungsfachkraft involviert werden, da eine Gedeihstörung vermieden oder ggf. behoben werden muss.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diäten – insbesondere die „six food elimination diet“ stellen nur bedingt eine Behandlungsoption dar, da sie mit gravierenden Konsequenzen einhergehen bzw. eingehen können (z. T. deutliche Gewichtsabnahme, unzureichende Bedarfsdeckung essenzieller Nährstoffe, Einschränkung der sozialen Teilhabe, zusätzliche Einschränkung der Lebensqualität etc.) [6]. Sie werden selten therapeutisch aufgrund einer nachgewiesen</p>	<p>Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt.</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.</p> <p>Sofern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch solche Patienten umfasst sein sollen, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, oder auch welche, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, so ist davon auszugehen, dass bei diesen Personen eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.</p> <p>Sofern die Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhaften Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Margitta Worm (Dermatologin), Dr. Imke Reese (Ernährungswissenschaftlerin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen Fußnote d	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nahrungsmittelallergie eingesetzt – denn der individuelle Trigger kann nur in einem sehr langen und aufwendigen diagnostischen Verfahren ermittelt werden (s. [6]) -, sondern dienen in der Regel der Remissionsinduktion. Eine Eliminationsdiät ist langfristig nur dann eine Option, wenn der individuelle Trigger identifiziert wurde und gezielt gemieden werden kann. Jede Eliminationsdiät muss so ausgerichtet sein, dass sowohl der Makro- als auch der Mikronährstoffbedarf gedeckt wird.</p> <p>Abschließende Bewertung: Die derzeitigen Therapieoptionen sind eingeschränkt, was die Lebensqualität der Betroffenen negativ beeinflusst (vgl. Statement 5.6. [2]). Neue Therapieoptionen, die gezielt in das Krankheitsgeschehen eingreifen und damit nicht nur Symptomatik, Entzündung und Gewebeumbau günstig beeinflussen, sondern die Lebensqualität deutlich verbessern, sind daher aus Betroffenen­sicht unbedingt erstrebenswert.</p>	<p>Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z.B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage.</p>

Literaturverzeichnis

1. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A: **Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key.** *Clin Exp Gastroenterol* 2019, **12**:391-399.
2. Madisch A, Koop H, Miehle S, Leers J, Lorenz P, Jansen PL, Pech O, Schilling D, Labenz J, Collaborators, et al: **S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – März 2023 – AWMF-Registernummer: 021–013.** *Z Gastroenterol* 2023, **61**:862-933.
3. Khokhar D, Marella S, Idelman G, Chang JW, Chehade M, Hogan SP: **Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets.** *Clinical & Experimental Allergy* 2022, **52**:1142-1156.
4. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM: **Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis.** *Clinical & Experimental Allergy* 2019, **49**:269-284.
5. Robson J, Laborda T, Fitzgerald S, Andersen J, Peterson K, O'Gorman M, Guthery S, Bennett-Murphy L: **Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder in Diet-treated Children With Eosinophilic Esophagitis.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019, **69**:57-60.
6. Reese I: **Diätetische Optionen bei eosinophiler Ösophagitis.** *Allergologie* 2022, **45**:749-757.
7. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Aceves S, Sun X, et al: **Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis.** *New England Journal of Medicine* 2022, **387**:2317-2330.

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.7.2023
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2023 eine Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab ist im neuen Anwendungsgebiet u.a. zugelassen zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapien legt der G-BA Budesonid oder Best Supportive Care fest. Hieraus ergeben sich die Patientengruppen (A) Erwachsene mit EoE, die noch kein Budesonid bekommen haben und (B) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Als Begründung zieht das Institut heran, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt worden sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dupilumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. August 2023

von 11.04 Uhr bis 11.54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Kurucz

Herr Dr. Heimann

Herr Azabdaftari

Frau Dr. Barz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Madisch

Frau PD Dr. von Arnim

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)**:

Frau Prof. Dr. Worm

Frau Dr. Reese

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Kulchytska

Herr Cöster

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Weller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH**:

Herr Dr. Müller

Frau Heidenblut

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Böhm

Frau Hohmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Jetzt haben wir Dupilumab, erneut ein neues Anwendungsgebiet, nachdem wir gerade schon eines hatten, jetzt Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni 2023, zu der Stellungnahmen eingereicht haben: der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und in einer gemeinsamen Stellungnahme die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität. Wir haben eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und von anderen pharmazeutischen Unternehmen: Pfizer, GlaxoSmithKline, Dr. Falk Pharma und Bristol-Myers Squibb.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Kurucz, Herr Dr. Heimann, Herr Azabdaftari und Frau Dr. Barz, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Madisch und Frau PD Dr. von Arnim, für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie Frau Professor Dr. Worm und Frau Dr. Reese, für Pfizer Pharma Frau Kulchytka und Herr Cöster, für GlaxoSmithKline Frau Weller und Frau Zimmermann,

(Frau Weller, GlaxoSmithKline: Die ist leider erkrankt.)

für Dr. Falk Pharma Herr Dr. Müller und Frau Heidenblut, für Bristol-Myers Squibb Frau Böhm und Frau Hohmann sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Wer macht das, Sie wieder, Frau Kurucz? Bitte schön.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, hier vor dem Gremium Stellung zu nehmen. Zunächst möchte ich Ihnen gerne unsere Delegation für die eosinophile Ösophagitis vorstellen. Mit mir zusammen hier in Berlin sind Herr Dr. Heimann. Er verantwortet die Medizin im Bereich Immuno-Gastroenterologie. Herr Azabdaftari und Frau Dr. Barz waren maßgeblich für das Nutzendossier und die Stellungnahme verantwortlich. Mein Name ist Reka Kurucz, und ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin für die Immunologie bei Sanofi.

Es geht jetzt um Dupilumab in der Indikation eosinophile Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Die eosinophile Ösophagitis, EoE, ist eine chronische Entzündung der Speiseröhre, die durch eine Typ-2-Inflammation getrieben wird. Endoskopisch zeigt sich diese Entzündung an Strikturen, also Verengungen der Speiseröhre. Der Leidensdruck der Patienten ist enorm. Sie müssen sich vorstellen, die Betroffenen haben beim Essen das Gefühl, dass Nahrung in ihrer Speiseröhre steckenbleibt und sie zudem nicht genug Luft bekommen. Die Leitsymptome der EoE umfassen starke Schluckbeschwerden, die Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken und Steckenbleiben von Nahrung, was für die Patienten so gefährlich sein kann, dass sie in der Notaufnahme behandelt werden müssen. Unbeschwertes Essen ist damit kaum möglich. Bestimmte Nahrungsmittel und das Essen in Gesellschaft werden vermieden. Die Patienten sind dadurch in sozialen Aktivitäten eingeschränkt und können infolgedessen psychosoziale Probleme entwickeln.

Dupilumab ist die erste innovative Systemtherapie zur Behandlung der EoE. Vor der Zulassung von Dupilumab waren die Behandlungsoptionen sehr limitiert. Therapiestandard waren orale topische Kortikoide, TCS, und Hochdosis-Protonenpumpeninhibitoren, PPI. Die Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab haben diese konventionelle medikamentöse Therapie bereits ausgeschöpft oder kommen dafür nicht in Frage. Die Therapie mit PPI und TCS kann lediglich fortgeführt werden, damit sich die Erkrankung im Idealfall nicht wieder verschlechtert. Entsprechend der medizinischen Praxis hat der G-BA im Beratungsgespräch im Mai letzten Jahres als zVT für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, wobei PPI und Budesonid, also TCS, als geeignete Komparatoren benannt wurden. In der Phase-III-RCT EE1774 wurde Dupilumab in genau diesem mit konventioneller medikamentöser Therapie vorbehandelten Patientenkollektiv untersucht.

Bei allen Patienten haben PPI bereits versagt. 74 Prozent der Patienten waren außerdem mit TCS vorbehandelt und zeigten dennoch eine aktive Erkrankung. Während der Studie konnten die Patienten in beiden Studienarmen PPI als Begleittherapie fortsetzen. Nach Ermessen des Prüfarztes und nach patientenindividuellem Bedarf waren unter anderem TCS und Oesophagus Dilatationen jederzeit während der Studie möglich. Aus unserer Sicht ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie adäquat umgesetzt.

Aufgrund einer Änderung der zVT nach Einreichung des Nutzendossiers hat das IQWiG die hochwertige Evidenz der Phase-III-RCT EE1774 jedoch nicht bewertet. Ich möchte betonen, dass diese Änderung rein formal begründet ist. Am allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse hat sich seit der Beratung nichts geändert, weshalb die Änderung aus unserer Sicht zum damaligen Zeitpunkt vielleicht formal richtig gewesen sein mag, jedoch keineswegs sachgerecht ist. Mit Inkrafttreten des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetzes fallen die oben erwähnten formalen Kriterien weg, und es kommen zudem auch wieder Off-Label-Therapien als zVT in Betracht.

Ich möchte daher die wichtigsten Ergebnisse der Studie EE1774 kurz zusammenfassen. In der Metaanalyse der Studie EE1774 über 24 Wochen sehen wir statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dupilumab in zahlreichen patientenrelevanten Morbiditätspunkten und in der Lebensqualität. Die Wahrscheinlichkeit, unter Dupilumab eine klinisch relevante Verbesserung der Dysphagie, also der Schluckbeschwerden, zu erreichen – gemessen mit dem patientenberichteten Fragebogen DSQ –, war doppelt so hoch wie im Placeboarm, jeweils zusätzlich zu Vor-, Begleit- und Notfalltherapie. In dem Patientenkollektiv, das mit konventioneller medikamentöser Therapie nur unzureichend kontrolliert werden konnte, waren 41 Prozent unter Dupilumab-Therapie symptomfrei. Die Linderung dieser schwerwiegenden Symptome spiegelt sich in einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität wieder. Gleichzeitig zeichnet sich Dupilumab durch ein sehr gutes und bekanntes Sicherheitsprofil aus.

Zusammenfassend sollten diese eindrucklichen Ergebnisse, für die wir anhand der im Dossier dargestellten Metaanalyse mit der Phase-III-RCT EE1774 einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet haben, für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die sachgerechte zVT, Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit PPI und TCS, ist dabei adäquat umgesetzt worden. Die in der Studie beobachteten konsistenten Vorteile, die eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität unter Dupilumab zeigen, bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab. – Ich freue mich nun auf die Diskussion und bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Kurucz. – Meine erste Frage geht wieder an die Kliniker und knüpft an das, was Sie zur zVT ausgeführt haben. Welche Therapieoptionen neben Dupilumab stehen für die Patientinnen und Patienten mit EoE zur Verfügung, für die eine konventionelle Therapie nicht in Frage kommt? Gibt es eine Möglichkeit, einzuschätzen, wie die in der Studie durchgeführte Therapie mit Hochdosis-PPI

einzuschätzen ist? Entspricht dieses Vorgehen der klinischen Praxis, wie Sie es in der Versorgungsrealität sehen? Das wäre etwas, was mich interessieren würde. – Herr Professor Dr. Madisch hat sich als Erster dazu gemeldet. Herr Madisch, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Erst einmal vielen Dank, dass ich hier sprechen darf. Wir haben von der DGVS seit Juli eine Leitlinie Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis publiziert. Vielleicht an der Stelle vorweg zum Krankheitsbild, weil auch im IQWiG-Report immer wieder von einer symptomatischen Behandlung von Refluxbeschwerden die Rede ist: An der Stelle muss man sagen, die Refluxkrankheit, auch wenn wir es in einer Leitlinie besprochen haben, und die eosinophile Ösophagitis sind zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten. Das ist wichtig. Die können koexistieren. Das heißt, ein EoE-Patient, der vielleicht begleitend Refluxbeschwerden hat oder eine Refluxkrankheit, den behandelt man mit einem PPI, aber das ist keine Behandlung der EoE. – Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist auch wichtig. Wir gehen nachher in der Diskussion vielleicht noch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care ein. Eine aktive EoE, sprich: mit einer ausgeprägten dysphagischen Symptomatik, mit histologischen und endoskopischen Veränderungen, muss und soll behandelt werden, weil es, wenn man sie nicht behandelt, zu einem zunehmenden fibrosierenden Verlauf der Speiseröhre mit den entsprechenden Komplikationen kommt. Das heißt, nichts zu tun oder Best Supportive Care ist da keine Option. Das haben wir in der Leitlinie klar gesagt. In der Leitlinie haben wir einen Algorithmus festgelegt, wie wir vorgehen. Dabei sind ganz klar die topischen Steroide im Sinne einer Sollte-Empfehlung. Da haben wir die beste Evidenz durch placebokontrollierte Studien und Metaanalysen. Das ist die primäre Therapie.

PPI und Eliminationsdiät sind Kann-Empfehlung, weil die Datenlage nicht so gut ist. Insofern ist das klar im Algorithmus geregelt. Nur wenn diese Therapien ausgeschöpft sind und der Patient eine aktive EoE hat, kommt der Antikörper ins Spiel. Das ist im Grunde genommen der Stellenwert für diese Patienten. Dann werden sie indikationsgerecht mit dem Antikörper behandelt. – Das vielleicht in Kürze. Wir gehen in der Diskussion sicherlich noch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ein.

Sie haben im IQWiG-Report die eine zweckmäßige Begleittherapie mit Budesonid. Das Thema Budesonid ist bei den Patienten schon durch, wenn wir an den Antikörper denken. Best Supportive Care ist bei einem Patienten mit aktiver EoE keine Option, weil Nichtstun zu einem Problem im weiteren Verlauf führt. Es gibt gute Daten, die zeigen, zunehmende Bolusobstruktion – – Das ist jetzt Zufall. Heute um 9 Uhr hatten wir eine Patientin mit einem Bolus, den wir endoskopisch entfernen mussten. Das ist eine Notfallindikation, sie führt in die Notaufnahme, zum stationären Aufenthalt und ist deshalb für die Patienten keine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Madisch. – Frau Doktor von Arnim, Sie haben sich als Nächste gemeldet.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Vielen Dank, dass ich ein Statement abgeben darf. Ich möchte nicht wiederholen, was Herr Professor Madisch gesagt hat. Es ist so, dass Budesonid eine sehr gute, effektive Therapie ist. Wir haben aber tatsächlich steroidrefraktäre Patienten zu verzeichnen, entdecken diese häufig durch die Kontrolluntersuchungen, die wir durchführen, nicht unbedingt, dass sie mit Dysphagie symptomatisch geworden sind, sondern dass sie eine zugrunde liegende weitere eosinophile Aktivität in den histologischen Präparaten aufweisen. Diese Patienten sind wieder mit einer Reinduktionstherapie mit dem Budesonid zu behandeln. Wenn das nicht funktioniert, würde das Dupilumab bei diesen Patienten eine effektive und gute Therapieoption darstellen.

Des Weiteren ist – wir haben ungefähr fünf Jahre lang das topische Kortikosteroid Budesonid von der Firma Falk zur Verfügung –, dass wir in dieser Zeit häufiger sehen, dass es Patienten gibt, die einen sekundären Wirkverlust auf das Budesonid entwickeln. Den Mechanismus

dahinter verstehen wir noch nicht. Aber auch diese Patienten sind dann mit dem Antikörper Dupilumab effektiv zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Doktor von Arnim. – Frau Professor Worm, Sie haben auch die Hand gehoben, bevor ich in die Fragerunde gehe.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Herzlichen Dank. Ich möchte aus allergologischer Sicht den Blick etwas weiter in dem Sinne für Sie aufmachen, dass wir die eosinophile Ösophagitis als immunologische Erkrankung des TH2-Komplexes sehen müssen, wie auch zum Beispiel das allergische Asthma oder die atopische Dermatitis, wo wir vergleichbare Situationen haben. Es gibt Patienten, die nicht ausreichend auf topische Steroide ansprechen und für die im Sinne einer Therapieeskalation eine Therapiemöglichkeit offenstehen würde, die erstens Systemtherapie wäre – nebenwirkungsarme Systemtherapie, wie wir aus der atopischen Dermatitis wissen – und die zudem in den Pathomechanismus der Erkrankung eingreift und die Strikturen und solche Veränderungen, also sekundäre Folgen – – Dafür fehlen allerdings, glaube ich, noch gute Langzeitdaten, aber wir haben einen guten Grund dafür, dass wir hier einen Disease Modificator haben. Es wäre eine innovative Therapie für schwer betroffene Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Worm. – Frau von Arnim, Sie haben sich noch einmal gemeldet, dann gehe ich in die Fragerunde.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Vielen Dank für den Hinweis, Frau Professor Worm. Es ist so, dass Patienten mit einer EoE in circa 70 bis 85 Prozent unter allergischen Komorbiditäten wie allergisches Asthma, Rhinokonjunktivitis oder atopischer Dermatitis leiden und man in diesem Setting, wenn man den Antikörper einsetzt, die allergische Komorbidität gleich mitbehandelt. Das kann durchaus einen Vorteil für die Patienten darstellen, mit einer Therapie eventuell zwei allergische Erkrankungen zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG, dann Frau Afraz von der KBV und Frau Witt vom GKV-SV. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Ich möchte vorab eine Anmerkung zu der Aussage machen, die vonseiten der Kliniker getroffen wurde, dass Budesonid in der Indikation keine zVT sein kann. In der Tat lautet der Zulassungstext, dass es hier um Patienten geht, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind. Wir haben in dem Zuge extra eine Anfrage bei der Zulassungsbehörde Paul-Ehrlich-Institut vorgenommen. Das ist in dem Teil der Dossierbewertung, in dem es um die Patientenzahlen geht, auf Seite 9 beschrieben. Sie hat uns bestätigt, dass Dupilumab auch für die Patientinnen und Patienten indiziert ist, die auf lediglich eine konventionelle Therapie, das heißt PPI oder TCS, unzureichend angesprochen haben. Das heißt, Dupilumab ist auch für Patienten indiziert, die bisher ausschließlich mit PPI therapiert wurden, unzureichend therapiert waren, und für diese Gruppe ist aus unserer Sicht Budesonid die adäquate Vergleichstherapie.

Wir sehen nach wie vor deshalb ein großes Problem mit der vorgelegten Studie, weil hier ein Anteil von mindestens 30 Prozent – genau wissen wir es nicht, vermutlich ist es aber rund die Hälfte der Patienten – enthalten ist, die noch kein Budesonid bekommen haben und die dieses deshalb in der Kontrollgruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten sollten. – Das vielleicht vorab, um noch einmal diese Frage, zu erklären was die adäquate Vergleichstherapie ist. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe Wortmeldungen dazu, zum einen von Frau Kurucz und von Herrn Professor Madisch. Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Herr Azabdaftari wird die Frage beantworten.

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Ich wollte mich gerne zu der Frage von Frau Preukschat bezüglich des Anwendungsgebietes von Dupilumab äußern. Wie wir im Anwendungsgebiet schreiben, ist Dupilumab nach konventionellen medikamentösen Therapien zugelassen.

Dieses ist, wie in der Fachinformation beschrieben, sowohl mit PPI und TCS zusammengefasst. Ich möchte auf die EMA-Zulassung hinweisen, wo im Zuge des EPAR auch die konventionellen medikamentösen Therapien mit PPI und TCS beschrieben sind. Diese Interpretation – ich vermute, deshalb melden sich die medizinischen Experten – ist in der Leitlinie im aktuellen Therapiealgorithmus so dargestellt. Auch wenn man im englischen Label nachschaut, was von der EMA entsprechend zugelassen wurde, sieht man, dass dort unter den konventionellen medikamentösen Therapien sowohl PPI und TCS umfasst sind. Dementsprechend sehen wir es sowohl auf der Grundlage des Anwendungsgebietes als auch der aktuellen S2k-Leitlinie durchaus als sachgerecht an, die Patientenpopulationen auf Patienten einzuschränken, die auf PPI und TCS nicht angesprochen haben.

Ich möchte noch zum zweiten Teil der Frage kommen, in dem Sie bezüglich der Anteile an TCS, also topischen Kortikosteroid-Vorthérapien, eine Frage gestellt haben. Tatsächlich waren die Zahlen bisher noch nicht klar. Im Dossier finden Sie anscheinend aber die Anteile. 71 Prozent. Also haben im Grunde genommen fast alle Patienten in der Studie bereits eine TCS-Vorthérapie gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Madisch. – Frau Dr. von Arnim.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Ich möchte das bestätigen. Im Algorithmus ist klar hinterlegt, wie wir das im klinischen Alltag tun sollen. Es gibt nicht entweder/oder, sondern die Patienten müssen im Grunde genommen die Therapien hinter sich haben, TCS als Sollte-Empfehlung, weil wir dazu die besten Daten und ein sehr gutes Ansprechen haben. Die meisten Patienten haben den PPI schon hinter sich. Es gibt aber keine placebokontrollierten Studien. Das ist bei der EoE im Übrigen auch Off-Label. Trotzdem gibt es die Empfehlung. Wenn das beides nicht wirkt – plus/minus Eliminationsdiät –, dann kommt eine Dupilumab-Therapie infrage, beides nicht. Dass ein Patient einen PPI hat, darauf mit einer EoE nicht anspricht und dann gleich mit einem Antikörper behandelt wird, das kommt im klinischen Alltag nicht vor. Das soll auch so nicht sein und da ist der Algorithmus klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Doktor von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Das hat sich jetzt erledigt, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann habe ich Frau Afraz von der KBV, Frau Witt und wieder Frau Preukschat.

Frau Afraz: Ich habe auch eine Frage bezüglich der Konkretisierung der zVT. Meine erste Frage ist: Was hat man, bevor Dupilumab in dieser Indikation zugelassen war, mit Patienten gemacht, die Budesonid bekommen haben, von denen ein großer Teil vielleicht nicht hinreichend darauf angesprochen hat, wenn man gemerkt hat, dass Budesonid nicht reicht? Deshalb ist man sicherlich froh, dass es das Dupilumab jetzt gibt. Hat man das trotzdem fortgeführt, weil man nichts anderes hatte, oder hat man sich entschieden, man hat es probiert, es ist nicht hinreichend wirksam, man lässt es? Das ist meine erste Frage, wie es vor Dupilumab war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Madisch und Frau von Arnim.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Das ist eine berechtigte Frage, was mit den Patienten gewesen ist. Wenn die Patienten teilweise angesprochen haben, dann hat man die TCS-Therapie mit den entsprechenden Ernährungseinschränkungen fortgesetzt. Wenn die Patienten überhaupt nicht angesprochen haben, dann hat man die TCS-Therapie abgesetzt, weil es keinen Sinn macht, eine Therapie fortzusetzen. Dann wurde es für die Patienten wirklich schwierig. Durch Ernährungsintervention hat man es auch versucht. Eliminationsdiät ist schwierig durchzuhalten, haben wir gerade gehört. Das war eine unbefriedigende Situation für die Patienten. Das heißt, sie mussten weiter mit ihrer Nahrungsaufnahmeeinschränkung leben, hatten weiter eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und das Risiko einer Bolusobstruktion. Man hatte für diese Patienten wirklich keine Option. Das war für die

Patienten sehr schwierig. Wir mussten sie engmaschig im Blick haben. Aber es gab keine zusätzliche Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau von Arnim, Frau Professor Worm und Frau Reese. Frau Dr. von Arnim, bitte.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Vielen Dank für diese Frage. Es ist tatsächlich für uns unbefriedigend gewesen. Es ist teilweise auch so, dass man, wenn die Patienten aufgrund einer weiterhin aktiven EoE tatsächlich bolusobstruktive Ereignisse hatten, versucht hat, die Patienten mit einer systemischen Steroidtherapie in eine Remission zu bekommen. Das ist sehr unbefriedigend, weil wir alle wissen, welche Nebenwirkungen die systemischen Steroidtherapien haben. Wir versuchten dann, die Steroide zu tapern und auf eine Dosis unterhalb der Cushing-Dosis zu kommen, um sie in einer Remission zu halten. Das ist aber für die in der Regel sehr jungen Patienten keine Langzeittherapie im Sinne des Erhaltens der Remission.

Die andere Sache ist, dass diese Patienten dann in ein Remodeling gehen, Stenosen entwickeln und dann eventuell endoskopische Dilatationstherapien über sich ergehen lassen müssen, womit man die Komplikation der Erkrankung zwar behandelt, aber nicht die zugrunde liegende eosinophile Inflammation. Als Dupilumab für die anderen Indikationen zugelassen gewesen ist – bei allergischen Komorbiditäten konnte ich das rechtfertigen –, habe ich das diesen Patienten Off-Label schon gegeben, damit ich sie in Remissionen bekomme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Frau Professor Worm und anschließend Frau Dr. Reese. Frau Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich kann mich eigentlich kurzhalten. Die Kollegin hat es eben gesagt. Patienten, die nicht ausreichend auf eine topische Therapie mit Steroiden ansprechen, bekommen eine Systemsteroidtherapie. Das kann man entweder als Intervalltherapie machen, um Steroide zu sparen, oder als Langzeitsystemtherapie mit Tapering, so viel wie nötig. Aber wir alle wissen, dass das keine optimale Lösung für diese Patienten ist, weil sie mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Frau Dr. Reese.

Frau Dr. Reese (DGAKI): Ich wollte kurz diesen Arm Ernährung hereinbringen, der hier an der Seite mitläuft. Patienten bekommen häufig abgeraten, Steroid langfristig anzuwenden, auch topisch. Die gehen dann oft verzweifelt auf den Ernährungsarm. Wenn Sie sich einmal klarmachen, was eine Six-Food-Diet oder Six-Food-Elimination-Diet heißt, dann nehmen die wirklich alle Grundnahrungsmittel und die für die effektive Versorgung, Nährstoffdeckung notwendigen Nahrungsmittel heraus. Das ist für eine Initialtherapie über sechs Wochen sicherlich einmal über eine kurze Zeit machbar, aber keine Dauertherapie. Das heißt, wir haben Menschen, bei denen das topische Steroid nicht anspricht, die auch mit zusätzlicher Protonenpumpenhemmertherapie häufig nicht erfolversprechend behandelt werden können, die dann aus lauter Verzweiflung in eine Eliminationsdiät geschickt werden oder selber gehen, die dann auch noch dafür sorgt, dass sie nicht bedarfsdeckend ernährt werden können, weil sie diese Therapie auf lange Zeit in der Ausweitung nicht bedarfsdeckend hinbekommen können. Das geht dann nur noch mit Spezialnahrung, das heißt mit Flüssignahrung, die wiederum weder vom Geschmack noch vom Sozialen akzeptabel ist und die Patienten massiv einschränkt. Insofern denke ich, dass es wirklich wichtig ist, ein Medikament für Menschen zu haben, die wir mit der konventionellen Therapie nicht erfolversprechend oder zufriedenstellend einstellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Reese. – Jetzt zurück zu Frau Afraz. Das war der erste Teil Ihrer Frage. Sie hat noch weitere.

Frau Afraz: Genau. können Sie einschätzen, wie groß der Anteil derjenigen ist, die erst einmal weiter mit Budesonid behandelt werden – aus ihrem Bauchgefühl kann man sicherlich keine konkreten Zahlen sagen –, und derjenigen, bei denen Sie sagen, eigentlich haben wir alles

ausprobiert, selbst das Budesonid, auch systemisch alles ausgereizt, nichts funktioniert mehr. Wie groß würden Sie diese Gruppen einschätzen? Ich frage mich immer noch, was die richtige zVT in dieser Situation wäre. Es ist nicht einfach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Madisch.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Dazu müssen wir nur in die entsprechenden Studien, auch Langzeitstudien, und die Ansprechraten unter TCS schauen. Sie liegen bei bis zu 85 Prozent. Das heißt, da haben wir schon mal 15 Prozent, die weiterhin ein Problem haben. Die Ansprechraten unter dem Protonenpumpenblocker – es gibt keine placebokontrollierten Studien, aber große Pfeilsammlungen – liegen bei etwa 50 Prozent, eher noch niedriger, und die Ansprechraten unter einer schwierigen, auch dauerhaften Eliminationsdiät liegen so um 65 Prozent. Dann haben Sie in etwa eine Richtung, über welche Patientengruppen wir sprechen. Wenn wir alle zusammennehmen, sind es etwa 15 Prozent, die weiterhin ein Problem haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich kann mich auch hier wieder nur den Worten anschließen. Ich hätte ebenfalls gesagt, round about 10 Prozent sind vergleichbare Größen, die wir auch vom Asthma, von der atopischen Dermatitis kennen. Es ist nicht die große Anzahl der Patienten, die am Ende des Tages das Biologikum benötigen, sondern die chronisch rezidivierenden, schwer verlaufenden Patienten benötigen diese Therapie und profitieren dann auch davon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Frau Afraz, ist die Frage beantwortet?

Frau Afraz: Ja. Das hat schon einmal weitergeholfen. Eine letzte Frage noch zu diesem Stellenwert, jetzt den PPI. Ich habe verstanden, dass diese Hochdosis-Therapie ausprobiert wird, dass aber die PPI als Symptomkontrolle in diesem Anwendungsgebiet keine vorrangige Rolle spielt; das, was wir im Moment noch im Hinweis verortet haben. – Diese Frage noch abschließend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Doktor von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): In der Regel läuft es so, dass die PPI-Medikation den Patienten schon vom Hausarzt gegeben wird. Meist ist das unterdosiert, und die Diagnose der EoE ist noch nicht gestellt worden. Dann werden sie hoffentlich gastroskopiert, bekommen ihre Probeentnahmen aus dem Oesophagus, haben eine eosinophile Entzündung und können dann mit einer Hochdosis-PPI-Therapie, das heißt zweimal 40 Milligramm über mindestens acht bis zwölf Wochen, therapiert werden. Dann muss eine ÖGD mit Probe-Biopsie-Entnahme erfolgen, um zu sehen, ob die Patienten klinisch-histologisch angesprochen haben, ob eine Remission erzielt ist. Das ist in der Regel unter einer Hochdosis-Therapie mit PPI in ungefähr 50 Prozent, Herr Professor Madisch sagte es gerade, der Fall.

Es ist in diesem Fall das Setting, dass die PPI eingesetzt werden, um die eosinophile Inflammation über den Eotaxin-Mechanismus zu kontrollieren. Es geht nicht darum, letztendlich Reflux-Symptome zu behandeln, sondern es ist in diesem Fall eine Kann-Empfehlung der deutschen Leitlinien, dass die EoE damit behandelt werden kann oder versucht wird, sie in eine Remission zu bringen. Wie gesagt, die Sollte-Empfehlung hat die TCS Medikation bei diesen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Das war okay, Frau Afraz.

Frau Afraz: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Witt und Frau Preukschat. Frau Witt, GKV SV.

Frau Dr. Witt: Sie haben die Leitlinien schon angeführt. Dort stand im Therapieschema angegeben: „gegebenenfalls Kombination“. Für welche Patienten kommen

Kombinationstherapien aus PPI/TCS in Frage? Oder ist das bezogen auf die Eliminationsdiät? Ich hätte noch eine zweite Frage: Spielt die Striktur als Entscheidungskriterium bei den Erwachsenen eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Herr Professor Madisch.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Kombinationen sind erlaubt und möglich. Wenn man mit einer Kombination TCS/PPI eine Krankheitskontrolle hinbekommt, dann ist das ein gutes Ergebnis. Aber wie wir schon mehrfach erwähnt haben, ist die PPI-Therapie eigentlich bei vielen schon durch und unwirksam. Dann wird sie abgesetzt. In der Kombination haben wir dann keinen zusätzlichen Therapieeffekt. Die Kombination mit Eliminationsdiät ist auch möglich. Das machen die Patienten parallel. Aber damit haben wir im Grunde genommen nur Ansprechraten von 60 Prozent. Insofern ist das erlaubt und wird auch gemacht. Wenn das nicht wirkt und wenn wir keinen Erfolg haben, kommt die Biologikatherapie infrage.

Die Striktur ist im Grunde genommen die schlechteste Situation für die Patienten. Sie ist kein Entscheidungskriterium. Sie zeigt nur an, dass wir handeln müssen. Dann machen wir Dilatation, aber dann müssen wir auch die Inflammation kontrollieren, damit es nicht zu rezidivierenden Strikturen kommt. Aber die Strikturen selber als Indikation Biologikatherapie versus keine Biologikatherapie oder andere Therapie ist letztlich nicht die Grundlage. Aber sie zeigt, dass die Krankheit fortgeschritten ist, dass vielleicht auch länger keine Therapie erfolgte und dass dann so oder so konsequent eine Therapie erfolgen muss, mit welcher Therapieoption auch immer. Aber das sind die fortgeschrittenen Patientenbefunde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Madisch – Frau Doktor von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Prinzipiell schließe ich mich Herrn Professor Madisch an, obwohl eine Kombinationstherapie aus der Zeit kommt, als wir im Grunde genommen noch nichts anderes als Monotherapie hatten. Wenn zum Beispiel ein Patient auf einen PPI nicht angesprochen hat, braucht man den PPI nicht zusätzlich in Kombination mit einem topischen Kortikosteroid zu geben. Hat der Patient zum Beispiel auf eine Steroidtherapie nur partiell angesprochen und man sagt, es ist von den histologischen Markern her etwas besser, wenn wir jetzt vielleicht noch zusätzlich eine Eliminationsdiät dazugeben, können wir vielleicht eine komplette Remission erreichen, dann ist das möglich, aber nicht Sinn der Therapie, sondern wenn, dann möchten wir eine Monotherapie im Sinne der erwähnten Therapieoptionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Frau Witt, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Witt: Ja, vielen Dank. Wenn ich eine kurze Nachfrage stellen dürfte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Witt: Sie haben vorhin gesagt, auch bei Patienten, die auf TCS nicht ausreichend angesprochen haben, würde man zu einem späteren Zeitpunkt eine Retherapie versuchen, wenn es das Dupilumab nicht gäbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Wir fangen an, mit einem TCS über acht bis zwölf Wochen zu therapieren. Wir kontrollieren dann die Klinik, Endoskopie und die Histologie. Ist der Patient in einer Remission, was heißt, dass der Cut-Off von weniger als 15 Eos pro high power field ist, was uns der Pathologe zu liefern hat, ist es in Ordnung. Dann gehen wir auf eine erhaltungstherapeutische Dosis mit einem Milligramm einmal täglich oder 0,5 Milligramm zweimal täglich zurück. In dieser erhaltungstherapeutischen Phase würde man nach drei Monaten den Patienten kontrollieren und schauen, ob er tatsächlich in einer histologischen Remission ist. Wenn das weiterhin so ist, läuft der Patient auf der Erhaltungstherapie weiter. Ein partielles Ansprechen ist im Grunde genommen so, dass er endoskopisch besser ist, von der Klinik her besser ist, aber histologisch nicht, wenn er einen Schwellenwert von 15 Eos pro

high power field erreicht hat. Wenn man nach acht Wochen geschaut hat, würde man sagen, wir verlängern die Induktionstherapie über weitere vier Wochen und schauen dann noch einmal nach, ob die histologische Remission erreicht worden ist. Ist das nicht der Fall, muss man sagen, es ist ein TCS-refraktärer Patient, der auf das Medikament nicht anspricht. Dann muss man diesen Patienten auf eine andere effektive Therapie zur Remissionsinduktion einstellen. Das wäre in diesem Fall das Biologikum Dupilumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Frau Professor Worm, bitte.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Die Kollegin hat alles gesagt. Ich ziehe meine Meldung zurück. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Witt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich würde gerne darauf zu sprechen kommen, inwiefern die vom pU vorgelegte Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist und das Statement machen, dass wir das Problem sehen, dass zum einen TCS, besonders Budesonid, in der Studie verboten war bzw. nur als Notfalltherapie eingesetzt werden konnte. Es ist aus unserer Sicht keine adäquate Vergleichstherapie, eine Notfalltherapie einzuleiten, bei der man weiß, der Patient wird automatisch in der Auswertung als Therapieversager gewertet. Das ist eine erhebliche Hürde. Nicht alle Patienten hatten bereits TCS erhalten, bevor sie in die Studie kamen. Ein relevanter Anteil, 26 Prozent im Kontrollarm, hat noch kein TCS erhalten. Es ist unklar, ob es bei denen, die das bekommen haben, Budesonid oder Fluticason war. Aber 26 Prozent hatten noch kein TCS und hatten den auch nicht ab Studienbeginn als Therapie zur Verfügung. Das ist aus unserer Sicht ein relevanter Mangel der Studie. – Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass bei allen Patienten nach acht Wochen eine Hochdosis-PPI-Therapie versagt haben musste. Das war ein Einschlusskriterium. Dennoch wurde die, wenn sie zu Studienbeginn bestand, bei den Patienten über 24 Wochen ohne eine Dosisreduktion fortgeführt. Das entspricht, wie wir heute gehört haben, nicht den Vorgaben in der Leitlinie, die nach acht bis zwölf Wochen eindeutig eine Reevaluation vorsehen.

Das heißt, wir haben hier zwei große Probleme: das Verbot von Budesonid und das zwangsweise Fortführen der Hochdosis-PPI-Therapie, sodass diese Studie aus unserer Sicht nicht für eine Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Dazu Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Wir werden die Fragen mehrstufig beantworten. Herr Azabdaftari beginnt.

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie wollten wir noch einmal erwähnen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, Therapie nach Maßgabe des Arztes mit PPI und TCS als Komparatoren, durchaus durch die Vor-, Hintergrund- und Notfalltherapie aus unserer Sicht adäquat umgesetzt ist. Wie Sie erwähnt haben, Frau Preukschat, hatten alle Patienten zu Studienbeginn bereits eine Therapie mit Hochdosis-PPI hinter sich, entweder in der Vergangenheit oder während der Screeningphase. Fast alle Patienten, nämlich 71 Prozent, hatten bereits eine TCS-Vortherapie. Dennoch wiesen die Patienten eine aktive EoE zum Studien-Einschluss auf.

Bezüglich der Notfalltherapie war es im Ermessen des Prüfarztes über den gesamten Studienzeitraum möglich, den Patienten patientenindividuell unter anderem topische Kortikosteroide und/oder Ösophagus Dilatationen zu verordnen, sofern nicht tolerierbare

Symptome aufgetreten sind. Wie Sie in der Stellungnahme gesehen haben, hatten wir Supportivanalysen einer Teilpopulation angefügt, die in der Vergangenheit bereits unzureichend auf TCS angesprochen hat. In diesen Analysen sieht man, dass die TCS-vorbehandelte Patientenpopulation wie die gesamte Studienpopulation im gleichen Ausmaß von einer Therapie mit Dupilumab profitiert. – Das ist unser Statement in Bezug auf die Umsetzung der zVT. Zur Frage der Vergleichbarkeit der TCS bzw. den PPI verweise ich an Herrn Heimann.

Herr Dr. Heimann (Sanofi-Aventis): Zunächst greife ich die Aussage auf und sage, dass 43 Prozent der Patienten Budesonid erhalten haben. Dann sollte berücksichtigt werden, dass Dellon et al. 2019 eine valide und aussagekräftige Placebo-randomisierte Kontrollstudie geführt hat, um Fluticason und Budesonid miteinander zu vergleichen. Hier hat sich ergeben, dass die Darreichungsform von Fluticason und Budesonid bzw. die beiden Wirkstoffe in ihren jeweiligen Darreichungsformen in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind, weshalb wir an der Stelle von TCS sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich habe eine letzte Anmerkung dazu: Auch die TCS-vorbehandelte Population ist in dieser Studie nicht adäquat therapiert, weil das Fortführen dieser Hochdosis-PPI-Therapie über 24 Wochen ohne erlaubte Dosisreduktion aus unserer Sicht keine adäquate Vergleichstherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu hat sich noch einmal Frau Kurucz gemeldet, und dann sollten wir die Diskussion beenden. Die werden wir am Ende zu entscheiden haben.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Herr Heimann hat noch eine Ergänzung dazu.

Herr Dr. Heimann (Sanofi-Aventis): Ich möchte gerne zwei Dinge ergänzen: Zum einen wird zur Remissionsinduktion bei der EoE von der deutschen S2k-Leitlinie Hochdosis-PPI empfohlen. Diese wiederum sollen im Behandlungszeitraum hochdosiert weitergegeben werden, da eine kombinierte histologische und klinische Remission vor allem bei Hochdosis-PPI-Behandlung vorliegt und bei niedrigeren Dosierungen weniger wird. Hinzufügen würde ich gerne noch, dass zu beachten ist, dass beim Absetzen von PPI Komplikationen wie beispielsweise der SF-Rebound auftreten können, weshalb die PPI-Therapien nicht abgesetzt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Worm, bitte.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich wollte noch ergänzen. Ich komme aus der Allergologie, wie Sie wissen, speziell der Dermatologie. Wir hatten bei der atopischen Dermatitis auch die Situation, dass wir initial in den Phase-III-Studien – das ist eigentlich der Standard – die Patienten nicht mit topischen Steroiden gegenüber Placebo behandeln, um die biologische Wirksamkeit des Biologikums klar zu demonstrieren. Das heißt nicht, dass das in der vorliegenden Situation vielleicht noch einmal evaluiert werden sollte.

Ich möchte nichtsdestotrotz noch einmal betonen, die EoE kann eine schwer verlaufende Erkrankung sein, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränkt. Sie ist TH2 abhängig, und wir benötigen für die schwer verlaufenden Patienten dringend neue Therapieoptionen, die wir auch haben und gerne für ausgewählte Patienten in Zukunft einsetzen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Ich habe jetzt keine Fragen mehr, deshalb würde ich Ihnen, Frau Kurucz, die Möglichkeit geben, noch einmal kurz zusammenzufassen, damit wir danach zu Dupilumab in dem weiteren neuen Anwendungsgebiet kommen können. Frau Kurucz, bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank. Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben in den letzten 45 Minuten eine sehr interessante Diskussion geführt, in der wir viele offene Fragen klären konnten. Für Patienten mit eosinophiler Ösophagitis besteht ein hoher, bisher

ungedeckter medizinischer Bedarf. Die bisher verfügbaren Therapien sind nicht ausreichend. Der Therapieerfolg mit Dupilumab zeigt sich anhand zahlreicher statistisch signifikanter Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Phase-III-RCT EE1774. Es wurden deutliche Verbesserungen in der Symptomatik und Lebensqualität der Patienten erreicht. Unter Berücksichtigung der vorgelegten hochwertigen Evidenz zeigt Dupilumab unserer Auffassung nach einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der eosinophilen Ösophagitis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit TCS und PPI als mögliche Komparatoren. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kurucz, für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Herzlichen Dank an die Kliniker für die Beantwortung der Fragen und selbstverständlich an die Fragesteller. Wir werden uns damit zu beschäftigen haben, was heute diskutiert worden ist. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern wir ihn nicht weiter gemeinsam verbringen. Danke schön. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-054 Dupilumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Dupilumab
zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE)**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname [®]	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mit einem Körper-gewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.
Budesonid A07EA06 Jorveza	Jorveza [®] wird angewendet bei Erwachsenen (über 18 Jahre) zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis. (Stand Fachinfo: April 2023)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-054 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. April 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen	27

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EE/EoE	Eosinophilic esophagitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA/NWM	Netzwerk-Metaanalyse
OR	Odds Ratio
PPI	Proton Pump Inhibitor
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SUCRA	Surfaces Under Cumulative Ranking
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Eosinophile Ösophagitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.03.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 251 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Rawla P et al., 2018 [6].

Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies

Fragestellung

To assess budesonide efficacy and safety in order to provide more updated and robust evidence.

Methodik

Population:

- Patients with Eosinophilic esophagitis (EE)

Intervention:

- Budesonide

Komparator:

- Control (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- histological response, eosinophil count, and clinical response

Recherche/Suchzeitraum:

- In April 2018 in PubMed, Scopus, Web of Science (ISI), and Cochrane Central

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach & Newcastle–Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies including 555 participants: 5 RCTs (n=300), 7 Nonrandomized studies

Charakteristika der Studien:

First author/year	Sample size (n)		Age (years) [mean (SD)]		Males [n (%)]		Route/dose	Histologic diagnostic criteria: (eos/hpf)	Follow-up (weeks)
	Cases	Controls	Cases	Controls	Cases	Controls			
Dellon/2016 [29]	51	42	22.3 (7.9)	20.8 (7.5)	35 (69)	29 (69)	Oral suspension/2 mg twice daily	≥ 15	12
Gupta/2015 [45]	17	18	8.6 (6.18)	9.8 (4.3)	14 (82.4)	13 (72.2)	Oral suspension/low dose (0.35 mg)	≥ 20	12
	19		10.2 (4.89)		17 (89.5)		Oral suspension/medium dose (1.4 mg)		
	17		7.9 (4.39)		13 (76.5)		Oral suspension/high dose (2.8 mg)		
Miehlke/2015 [46]	19	19	38.9 (12.6)	36.3 (9.9)	17 (89.5)	16 (84.2)	Orodispersible/BET2 (1 mg/day)	≥ 20	2
	19		37.2 (13.9)		16 (84.2)		Orodispersible/BET2 (2 mg twice daily)		
	19		46.5 (14.1)		14 (73.7)		Oral viscous suspension/BVS 2 (5 mL/day)		
Straumann/2010 [47]	18	18	33.1 (13.1)	38.2 (12.4)	17 (94.44)	14 (77.78)	Oral suspension/1 mg twice daily	≥ 20	2
Dohil/2010 [48]	15	9	(1–17) ^a	(2–16) ^a	12 (80)	8 (88.89)	Oral viscous/OVB 2 mg in those ≥ 5 feet tall and 1 mg in those < 5 feet	≥ 20	12

BET budesonide effervescent tablet for orodispersible use, BVS budesonide viscous suspension, eos/hpf eosinophils per high-powered field, OVB oral viscous budesonide, SD standard deviation

^aRange

Qualität der Studien:

Cochrane tool for risk of bias

Author/Year	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Dellon ES/2016	unclear	low	unclear	unclear	unclear	unclear	unclear
Gupta SK/2015	unclear	unclear	high	low	low	low	low
Miehlke S/2015	low	low	low	unclear	low	low	low
Straumann A/2010	low	unclear	low	low	low	low	low
Dohil R/2010	low	low	low	low	low	low	low

Studienergebnisse:

Es werden nur die Ergebnisse der 5 RCTs dargestellt.

Histological Response and Eosinophil Count:

- Through a meta-analysis of five RCTs including 245 patients, budesonide showed marked efficacy at the level of histological response compared to placebo [risk ratio (RR) (95% confidence interval (CI)) 11.93 (4.82–29.50); $p > 0.001$; (I² = 0%; $p = 0.776$)].

- In addition, biopsies revealed that patients taking budesonide (n = 82) had considerable reduction in their eosinophil count compared with those taking placebo (n = 65), with a mean difference (MD) (95% CI) of - 69.41 (- 105.31 to - 33.51; p < 0.001).

Clinical Response:

- Pooling three RCTs (n = 147), there was a marked improvement in the clinical symptoms with an RR (95% CI) of 1.72 (1.22–2.41; p = 0.002); I² = 12%; p = 0.321.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Budesonide may have promise in lessening the eosinophilic count and inducing histological remission in patients with EE. Furthermore, budesonide can reduce the endoscopic abnormalities and improve the clinical status of those patients. Since it carries the risk for candidiasis and our inferences are based on a small number of studies, these findings should be interpreted with caution. Future largescale randomized studies are desired before we can make conclusive inferences and construct a standard treatment protocol.

Kommentare zum Review

Nur Budesonid-Schmelztablette zugelassen

Munoz-Osores E et al., 2020 [4].

Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis in Children: A Meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the histologic and clinical effectiveness of the use of corticosteroids in pediatric patients with a diagnosis of EoE.

Methodik

Population:

- Pediatric populations (up to 18 years old) with a diagnosis of EoE

Intervention/Komparator:

- corticosteroid forms vs placebo

Endpunkte:

- clinical improvement or decrease in symptoms (vomiting, abdominal pain, dysphagia, and food impaction),
- all causes of mortality and
- morbidity related to EoE
- health-related quality of life
- AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index-Science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, and ClinicalTrials.gov
- The searches were conducted on June 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool
GRADE for certainty of a body of evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Charakteristika der Studien:

Study, y	Design	Population Age; Setting	Diagnosis	Intervention	Histologic Response Criteria	Symptomatic Response Criteria	Adjuvants	Results
Konikoff et al, ⁴⁴ 2006	RCT, multicentric	3–18 y; CHMC and Rady Children's Hospital-San Diego	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Swallowed FP 880 µg divided twice daily for 3 mo (n = 21); placebo (n = 15)	<1 eosinophil per HPF at least 1 biopsy specimen	Presence of clinical symptoms	PPI use during study was registered (39% in intervention group and 1 of 15 (6.6%) in control group; FP only improves vomiting group)	FP had histologic response in 10 of 21 patients (47%) in intervention group and 1 of 15 (6.6%) in control group; FP only improves vomiting
Dohil et al, ²⁴ 2010	RCT, 1 center	1–18 y; Rady Children's Hospital-San Diego	>20 eosinophils per HPF	OVB 1 mg in patients <5 ft tall and 2 mg in patients >5 ft tall for 3 mo (n = 15); placebo (n = 9)	Responders: 0–6 eosinophils per HPF; partial responders: 7–19 eosinophils per HPF; nonresponders: >20 eosinophils per HPF	SST score = 0 (SST used to analyze heartburn or regurgitation, abdominal pain, nausea or vomiting, anorexia or early satiety, dysphagia)	PPI when necessary to rule out GERD; lansoprazole in both groups; specific dietary restrictions without changes	Histologic response in 13 of 15 patients in intervention group and 0 of 9 patients in control group; symptomatic response in 7 of 20 patients in intervention group and 2 of 11 patients in control group
Butz et al, ⁴⁵ 2014	RCT, multicentric	3–30 y (we analyzed patients <18 y); CHMC, University of Utah, Children's Hospital Colorado, Children's Hospital of Philadelphia	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Fluticasone 1760 µg twice daily (n = 28); placebo (n = 14)	<1 eosinophil per HPF in proximal and distal esophageal biopsy specimens	Presence of clinical symptoms with a semivalidated symptom score	PPI for at least 2 mo or having a negative result on pH probe	Histologic response in 12 of 18 patients (67%) in intervention group and 0 of 11 patients (0%) in control group; symptomatic response in 7 of 22 patients for vomiting, 4 of 22 patients for dysphagia, and 5 of 22 patients for food impaction; only vomiting reached statistical significance
Gupta et al, ⁴¹ 2015	RCT	2–18 y; Riley Hospital for Children at Indiana University Health	>20 eosinophils per HPF in 2 esophageal biopsy specimens; CSS > 3 in EoE	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 53); arms: low dose (n = 21), medium dose (n = 20), high dose (n = 20); placebo (n = 18)	<6 eosinophils per HPF in all biopsy specimens	EoE CSS = 0 at the end of the treatment (adapted symptom score used to analyze heartburn, abdominal pain, nocturnal awakening with symptoms, nausea and regurgitation, anorexia or early satiety, dysphagia or food impaction)	PPI was registered; did not use response PPI as an exclusion criterion	Histologic response in 23 of 53 patients in intervention group and 0 of 18 patients in control group; Symptomatic response in 12 of 53 patients in intervention group and 6 of 18 patients in control group
Dellon et al, ⁴² 2017	RCT, multicentric	11–40 y; 25 centers throughout United States	>15 eosinophils per HPF, at least 4 d with dysphagia in previous 2 wk	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 18); placebo (n = 17)	<6 eosinophils per HPF	DSQ score = 0 and No. patients with 30% and 50% reduction in DSQ score	Included only patients without histologic improvement after 8 wk of high doses of PPIs	Histologic response in 8 of 18 patients in intervention group and 1 of 17 patients in control group; symptomatic response information was not available in patients <18 y after contact with SHIRE industry

Qualität der Studien:

The risk of bias was low to moderate.

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Butz et al, 2014	+	?	+	+	+	?	?
Deillon et al, 2017	+	?	+	+	+	?	?
Dohil et al, 2010	+	+	+	+	+	+	+
Gupta et al, 2015	+	+	+	+	+	+	+
Konikoff et al, 2006	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

Symptomatic Response (4 trials)

- Symptomatic response was 33.6% in the corticosteroids group (39 of 116) and 21.8% in the control group (12 of 55) (RR 1.62; CI 0.94–2.79).
 - Subgroup: budesonide versus a placebo (2 trials)
 - Subgroup: fluticasone versus a placebo: RR 2.5 [CI 0.33–18.87]; P = 0.37

Histologic Response (5 trials)

- Histologic response was 49.25% (66 of 134) in the corticosteroids group and 4.16% (3 of 72) in the placebo group (RR 11.05 [CI 3.8–32.15]; P <0.0001).
 - Subgroup: budesonide versus a placebo (3 trial)
 - Subgroup: fluticasone versus a placebo: RR 10.14 [CI 2.06–49.676]; P = 0.004

Adverse Effects

There were no major adverse effects.

GRADE evaluation of this study revealed a moderate certainty of the evidence for all the main outcomes so a favorable result of corticosteroids could be concluded.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our review revealed favorable results for the use of corticosteroid versus placebo interventions, mainly in histologic response.

The GRADE evaluation of this study revealed a moderate certainty of the evidence for all the main outcomes, so a favorable result of corticosteroids could be concluded. The risk of bias was low to moderate, so the results should be interpreted with caution.

However, considering all of the above, we can recommend the use of corticosteroids in patients with EoE because the benefit of their use would outweigh the risks.

More studies in pediatric population are needed, ideally with clinical evaluation by using validated and standardized scores, to obtain more reliable results.

Kommentare zum Review

- Interventionen in pädiatrischer Population nicht zugelassen

Hao LX et al., 2021 [1].

A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome

Fragestellung

To investigate the efficacy of topical steroids in EoE in histological, clinical and endoscopic improvement.

Methodik

Population:

- eosinophilic esophagitis (EoE)

Intervention:

- topical steroids

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- histologic, clinical, endoscopic response rate and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and Cochrane Controlled Register Database from inception to August 1, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 trials

Charakteristika der Studien:

Study, year	Area	Type	Age (yr)	Male	Underaged	Drug/dose/duration/delivery method	Number of patients (S VS P ^a)	Histological definition (e/hpf)
Konikoff et al., 2006	USA	Multi-centered	3–18	26	36	Fluticasone propionate/880 µg Qd/3 months/nebulize and swallow	21/15	24
Dohil et al., 2010	USA	Single-centered	2–17	20	24	Oral viscous budesonide suspension/1–2 mg Qd based on height/3 months/swallow	15/9	20
Straumann et al., 2010	Switzerland	Single-centered	≥14	31	2	Budesonide suspension 2 mg Qd/15 days/nebulize and swallow	18/18	20
Alexander et al., 2012	USA	Single-centered	19–59	34	0	Aerosolized fluticasone/880 µg Bid/6 weeks/nebulize and swallow	21/21	20
Butz et al., 2014	USA	Multi-centered	3–30	35	.	Fluticasone propionate/880 µg Bid/3 months/swallow	28/14	24
Gupta et al., 2015	USA	Multi-centered	1–18	66	81	Oral budesonide suspension/1.4–4 mg Qd (medium and high dose)/12 weeks/swallow	60/21	20
Miehlke et al., 2016	3 European countries	Multi-centered	18–75	63	0	Budesonide 2 mg or 4 mg or oral BVS 4 mg Qd/14 days/swallow	57/19	20
Dellon et al., 2017	USA	Multi-centered	11–40	64	35	Budesonide oral suspension/2 mg Bid/12 weeks/swallow	51/42	15
Lucendo et al., 2019	6 European countries	Multi-centered	18–75	73	0	Budesonide orodispersible tablet formulation/1 mg Bid/6 weeks/swallow	59/29	20

^a S VS P, topical steroids group versus placebo group; e/hpf, number of eosinophils per high power field; d, day; BVS, budesonide viscous suspension.

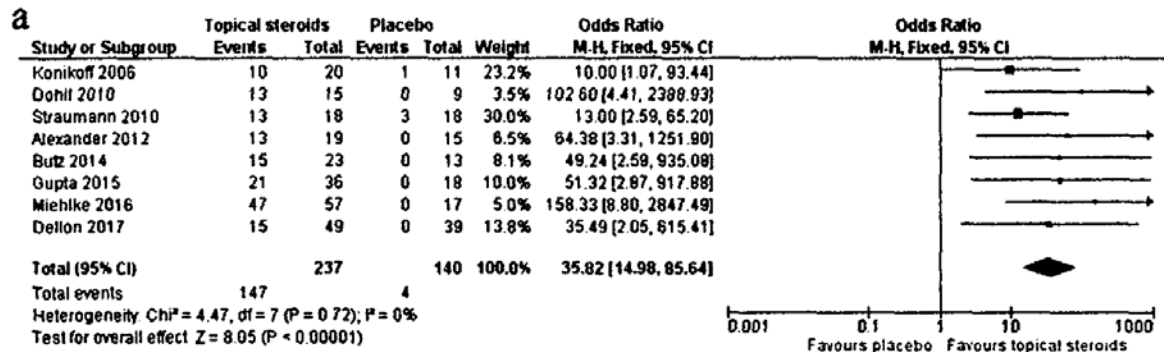
Qualität der Studien:

Study	Alexander 2012	Butz 2014	Dellon 2017	Dohil 2010	Gupta 2015	Konikoff 2006	Lucendo 2019	Miehlke 2016	Straumann 2010
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Studienergebnisse:

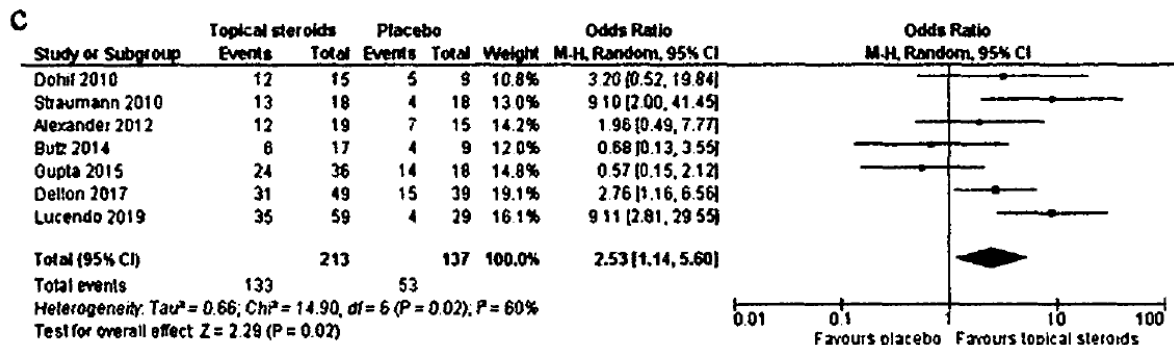
Histologic Complete response

- Topical steroids vs placebo: OR 35.82, 95% CI 14.98-85.64, $P < 0.0001$; $I^2 = 0$, $P = 0.72$)



Clinical response

- Topical steroids vs placebo: OR 2.53, 95% CI 1.14-5.60, $P = 0.02$; $I^2 = 60\%$, $P = 0.02$



Endoscopic response

- Topical steroids vs placebo: OR 3.51, 95% CI 1.47-8.36, $P = 0.005$; $I^2 = 0$, $P = 0.57$).

Complete response , partial response, clinical response by subgroup

Subgroups	CR		PR		Clinical response	
	Odds ratio (95% CI)	I^2	Odds ratio (95% CI)	I^2	Odds ratio (95% CI)	I^2
The underaged	29.98 (6.60-136.13)	0%	7.35 (1.09-49.53)	69%	1.20 (0.22-6.37)	56%
Adults	105.11 (13.45-821.43)	0%	135.65 (40.55-453.81)	20%	4.41 (0.98-19.94)	64%
Fluticasone	27.72 (6.29-122.10)	0%	23.71 (3.91-143.92)	53%	1.27 (0.45-3.61)	0%
Budesonide	40.74 (13.86-119.71)	0%	36.99 (6.60-207.26)	79%	3.30 (1.24-8.77)	66%

Adverse events

- The most common adverse events are infections and infestations



Table 4 Adverse events in each group.

Adverse events	S	P	Adverse events	S	P
Infections and infestations	59	16	Immune system disorders	2	0
Esophageal candidiasis	20	0	Scrapes and cuts	1	0
Oral candidiasis	2	0	Vascular disorders	3	0
Oropharyngeal or esophageal candidiasis	2	0	Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	11	8
Hoarseness	0	4	Abnormal lab values	15	1
Sore throat	2	3	Blood cortisol decreased	9	0
Eye disorders	0	2	Nervous system disorders	9	1
Gastrointestinal disorders	24	15	Skin and subcutaneous disorders	5	4
General disorders	4	3			

S, topical steroids; P, placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Topical steroids were effective in inducing histological, clinical and endoscopic response in the short-term, and the adverse events were almost tolerable.

Kommentare zum Review

Nur Budesonid-Schmelztablette zugelassen

3.3 Leitlinien

Lucendo AJ et al., 2017 [3].

United European Gastroenterology (UEG)

Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This practical guide aims to provide a structured framework for the integrative management of eosinophilic esophagitis (EoE) in children and adults, for clinicians involved in their management, including gastroenterologists, allergists, pediatricians, otorhinolaryngologists, pathologists, primary care practitioners, and dietitians.

(...) the UEG, EAACI ESPGHAN, and EUREOS deemed it necessary to update the current guidelines regarding conceptual and epidemiological aspects, diagnosis, and treatment of EoE. (...)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: task force of 21 physicians and researchers with recognized expertise in the clinical evaluation, endoscopy, histopathology, epidemiology, physiopathology, allergy, and treatment of EoE
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Formaler Konsensusprozess: full-day consensus meeting was held in Vienna, Austria, on 16 October 2016 in order to vote the statements and recommendations based on the nominal group technique
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Externes Begutachtungsverfahren durch External Review Committee
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (accessed via PubMed) and EMBASE electronic databases, as well as The Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), were consulted covering the period up until August 2015

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

Sonstige methodische Hinweise

- Betroffene und Patientenorganisationen waren in der Erstellung der LL nicht involviert.
- Externes Begutachterverfahren durch Fachöffentlichkeit nicht durchgeführt

Recommendations for Treatment

Summary of European statements and recommendations on the management of EoE.

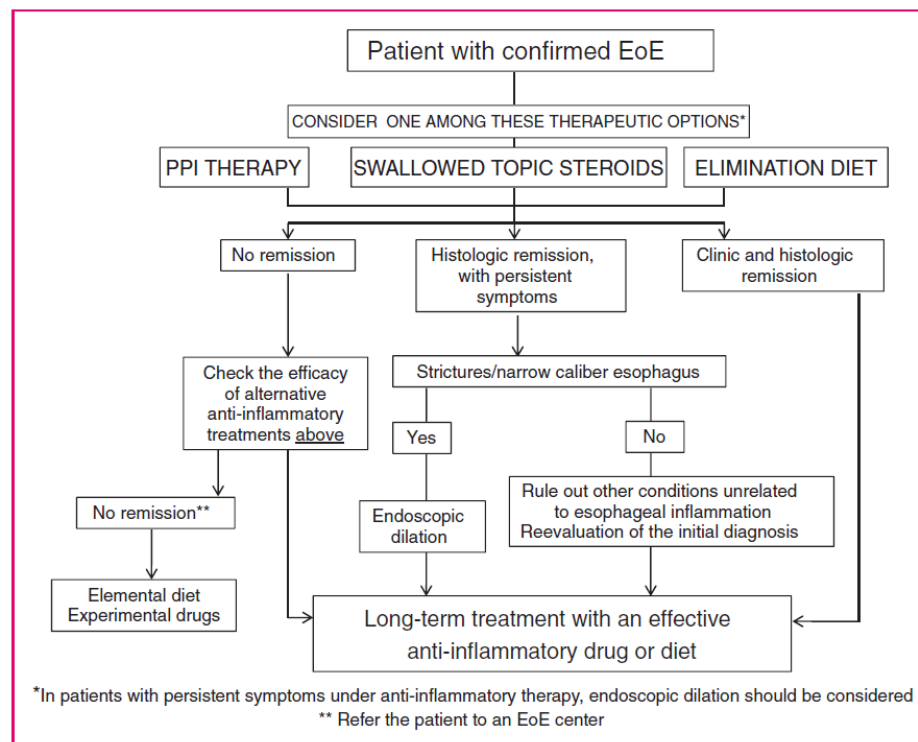
Section and number	Statements	Level of evidence	Strength of recommendation	Key references
Section D	Treatment			
23	PPI therapy induces clinical and histological remission in a proportion of pediatric and adult patients with EoE.	Moderate	Strongly in favor	211, 212, 215
24	In PPI responders, long-term PPI therapy is effective in maintaining remission	Low	Strongly in favor	214, 219, 220
25	Systemic steroids are not recommended in EoE	Moderate	Strongly against	221
				(continued)
26	Topical corticosteroids are effective for induction of histological remission in both pediatric and adult EoE patients.	High	Strongly in favor	226, 227, 228, 229
27	In steroids responsive patients, long-term therapy with topical corticosteroids is effective in maintaining remission in a proportion of patients.	Low	Strongly in favor	224, 230, 231
28	Swallowed topical corticosteroids seem to have a favorable safety profile in the treatment of EoE, with no serious side effects reported. Esophageal candidiasis, mostly incidental, may occur in up to 10% of patients.	Moderate	NA	22, 230, 231
29	There is a limited place for elemental diet in EoE, which should only be considered after failure of properly performed medical treatment and/or elimination diet. Elemental diet induces histologic remission in up to 90% of pediatric and adult EoE patients. There is limited information regarding symptoms.	Low	Weakly against	63, 80, 235, 238, 239
30	Food allergy testing-based elimination diet induces histologic remission in less than one third of adult patients. This rate may be higher in pediatric patients.	Moderate	Strongly against	245, 239, 248, 250
31	The utility of allergy tests in the identification of food triggers of EoE is consistently low in adults and variable in children.	Low	Strongly against	237, 245, 255, 256



32	An empiric six-food group elimination diet induces histologic remission in around three quarters of pediatric and adult patients.	Moderate	Weakly in favor	84, 85, 239, 260
33	In adult patients, an empiric four-food elimination diet achieves remission in half of the patients, whereas a two-food elimination diet (animal milk and gluten-containing cereals) may be still effective in 40% of patients.	Moderate	Weakly in favor	250, 261, 265
34	Prolonged avoidance of triggering foods may lead to drug-free sustained clinical and histological remission of EoE.	Low	Strongly in favor	85, 260, 268
35	Endoscopic dilation improves dysphagia in up to three quarters of adult EoE patients with reduced esophageal caliber, without having an effect on the underlying esophageal inflammation.	Moderate	Strongly in favor	269, 274
36	Endoscopic dilation in EoE is a safe procedure, with a risk of esophageal perforation smaller than 1%.	Moderate	NA	269
37	PPIs, diet or topical steroids might be offered as first line anti-inflammatory therapy. The choice of therapy should be individually discussed with the patient and might be potentially interchangeable over time. The efficacy of any therapy should be checked by a follow-up endoscopy after a 6- to 12-week initial course. Endoscopic dilation should be considered in patients with dysphagia/food impaction unresponsive to anti-inflammatory treatment.	Low	Strongly in favor	Expert opinion
38	Azathioprine and 6-mercaptopurin might play a role in inducing and maintaining long-term remission in EoE in limited cases.	Low	Weakly in favor	278
39	Sodium cromoglicate and antihistamines have no effect on symptoms or esophageal eosinophilia.	Low	Strongly against	63
40	There is insufficient evidence to recommend montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in patients with EoE.	Moderate	Strongly against	283, 284
41	First generation chemoattractant receptor- homologous molecule on Th2 cells (CRTH2) antagonists induces modest clinic and histologic improvement in EoE.	High	Weakly against	285
42	The anti-IL5 antibodies mepolizumab and reslizumab have no effect on symptoms and modestly reduce esophageal eosinophilia.	High	Strongly against	286, 287, 288
43	QAX576, an anti-IL13 antibody, has no effect on symptoms but reduces esophageal eosinophilia and downregulates EoE transcripts in a sustained manner.	High	Weakly against	289
44	Omalizumab, an anti-IgE antibody, has no effect on symptoms or esophageal eosinophilia.	High	Strongly against	256
45	Infliximab, an anti-tumor necrosis factor alpha antibody, has no effect on symptoms or esophageal eosinophilia.	Low	Strongly against	292

EoE: eosinophilic esophagitis; PPI: proton pump inhibitor.

Therapeutic algorithm proposed for eosinophilic esophagitis in clinical practice.



Hirano I et al., 2020 [2] und Rank MA et al., 2020 [5].

American Gastroenterological Association

AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides evidencebased recommendations focusing on the clinical management of EoE for both pediatric and adult allergists and gastroenterologists. Unless specified, the recommendations are applicable to the shortterm treatment of EoE, as the current evidence base is primarily composed of trials extending from 2 to 16 weeks.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar, ob Patientenvertreter/innen vertreten sind;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu (siehe Publikation Rank et al. 2020)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- We conducted an electronic search using MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library until May 13, 2018.

LoE/GoR

- GRADE

GRADE Definitions on Strength of Recommendation

Strength of recommendation	For the patient	For the clinician
Strong	Most individuals in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working toward a decision.

GRADE Definitions on Quality of Evidence

Quality	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Sonstige methodische Hinweise

With the exception of the recommendation on esophageal dilation, the guidelines are based on the failure to achieve histologic remission of <15 eosinophils/ high power field (eos/hpf) as the definition of treatment effect.

Recommendations

American Gastroenterological Institute and Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Guideline Recommendations on the Management of Eosinophilic Esophagitis

Recommendation	Strength of recommendation	Quality of evidence
1. Recommendation: In patients with symptomatic esophageal eosinophilia, the AGA/JTF suggests using proton pump inhibition over no treatment.	Conditional	Very low quality
2. In patients with EoE, the AGA/JTF recommends topical glucocorticosteroids over no treatment.	Strong	Moderate
3. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests topical glucocorticosteroids rather than oral glucocorticosteroids.	Conditional	Moderate
4. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests using elemental diet over no treatment. Comment: Patients who put a higher value on avoiding the challenges of adherence to an elemental diet and the prolonged process of dietary reintroduction may reasonably decline this treatment option.	Conditional	Low
5. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests using an empiric, 6-food elimination diet over no treatment. Comment: Patients who put a higher value on avoiding the challenges of adherence to diet involving elimination of multiple common food staples and the prolonged process of dietary reintroduction may reasonably decline this treatment option.	Conditional	Very low quality
6. In patients with EoE, the AGA/JTF suggests using an allergy testing-based elimination diet over no treatment. Comment: Due to the potential limited accuracy of currently available, allergy-based testing for the identification of specific food triggers for EoE, patients may prefer alternative medical or dietary therapies to an exclusively testing-based elimination diet.	Conditional	Very low quality
7. Recommendation: In patient with EoE in remission after short-term use of topical glucocorticosteroids, the AGA/JTF suggests continuation of topical glucocorticosteroids over discontinuation of treatment. Comments: Patients who put a high value on the avoidance of long-term topical steroid use and its possible associated adverse effects, and/or place a lower value on the prevention of potential long-term undesirable outcomes (ie, recurrent dysphagia, food impaction, and esophageal stricture), could reasonably prefer cessation of treatment after initial remission is achieved, provided clinical follow-up is maintained.	Conditional	Very low quality
8. Recommendation: In adult patients with dysphagia from a stricture associated with EoE, the AGA/JTF suggests endoscopic dilation over no dilation. Comment: Esophageal dilation does not address the esophageal inflammation associated with EoE.	Conditional	Very low quality
9. Recommendation: In patients with EoE, the AGA/JTF recommends using anti-IL-5 therapy for EoE only in the context of a clinical trial.	No recommendation	Knowledge gap
10. Recommendation: In patients with EoE, the AGA/JTF recommends using anti-IL-13 or anti-IL-4 receptor α therapy for EoE only in the context of a clinical trial.	No recommendation	Knowledge gap
11. Recommendation: In patients with EoE, the AGA/JTF suggests against the use of anti-IgE therapy for EoE.	Conditional	Very low quality
12–15. Recommendation: In patients with EoE the AGA/JTF suggest using montelukast, cromolyn sodium, immunomodulators, and anti-TNF for EoE only in the context of a clinical trial.	No recommendation	Knowledge gap

Hintergrundinformationen:

Question 1. Should Proton Pump Inhibitors Be Used in Patients With Esophageal Eosinophilia?

Twenty-three observational studies that evaluated the histologic response to proton pump inhibitors (PPIs) reported an overall, unweighted histologic response rate of 42%. PPIs failed to induce histologic remission in approximately two-thirds of treated patients, compared with >85% of patients treated with placebo (RR, 0.66; 95% confidence interval [CI], 0.61-0.72). A high degree of inconsistency makes it difficult to provide a precise estimate of an absolute effect size and raises important concerns regarding variation in the criteria for patient selection, study design, as well as PPI duration, dosing, and formulation. Furthermore, most studies were noncomparative, single-arm, retrospective studies. Based on these factors, the strength of the recommendation was lowered. Nevertheless, a clinical benefit to the use of PPI monotherapy may be evident for certain patients. It is important to note that a European and an International consensus recommendation have recently removed the PPI trial from the diagnostic criteria of EoE.^{7,8} After the exclusion of secondary causes of esophageal eosinophilia, symptomatic esophageal eosinophilia is now viewed as synonymous with EoE. PPIs are positioned as an effective, primary therapeutic option for certain patients with EoE. Based on their longstanding safety profile and ease of administration, patients may prefer to start with this form of therapy before trials of glucocorticosteroids or elimination diets. It should be emphasized that direct comparison of the efficacy of PPI and other medical or dietary EoE therapies is limited because, up to this time, most trials in EoE have excluded patients with esophageal eosinophilia that responded to a PPI (formerly denoted as PPI-responsive esophageal eosinophilia).

Question 2. Should Topical Glucocorticosteroids Be Used in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

Eight double-blind placebo-controlled studies enrolling 437 patients followed for a mean of 8 weeks compared treatment with topical budesonide or topical fluticasone to placebo.² It is of note that most of these studies required that patients first fail a PPI trial or excluded patients with known gastroesophageal reflux disease, which may not reflect routine clinical practice or the most current consensus-driven recommendations. Two of the trials used formulations of topical steroids developed specifically for esophageal delivery (tablet or liquid), whereas the remainder utilized ingested formulations designed for the treatment of asthma. As the result of a review process described in the technical guidelines, a single pooled estimate is presented here, despite many methodologic differences between these studies, including the relative potency and bioavailability of the agents used, method of administration, definition of response, dose, and differences that can occur in pediatric vs adult patients. All such factors may limit generalizability of this recommendation. Topical glucocorticosteroids failed to induce histologic remission in approximately one-third of treated patients, compared with >85% of patients treated with placebo (RR, 0.39; 95% CI, 0.26-0.58).² The certainty of this estimate is moderate; it was downgraded for inconsistency due to heterogeneity of the studies. In short-term studies of ≤ 3 months, there was no increased risk of adverse events in patients treated with steroids compared with placebo (RR, 1; 95% CI, 0.85-1.19), although local viral and fungal infections and very limited description of adrenal suppression have been described in certain populations. Longer-term studies prospectively assessing the safety of topical glucocorticosteroid use, including adrenal function and growth suppression in children, are ongoing. It is relevant to consider that the same inhaled steroid agents are considered very safe for use in children and adults with asthma and are routinely used in the primary management of this disease. While no medications have been yet approved for treatment of EoE by the Food and Drug Administration, the European Medicines Agency approved a budesonide tablet formulation for EoE in 2018.

Question 3. Should Systemic Glucocorticosteroids Be Used in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

There has only been a single randomized trial of topical vs systemic glucocorticosteroids in 80 children with EoE.² Prednisone was given at a dose of 1mg/kg twice a day, while fluticasone was given at a dose of 2 puffs 4 times a day (110 mg/puff for those aged <10 years and 220 mg/puff for those aged 11-18 years) for 4 weeks, followed by tapered dosing over 8 weeks. The primary end point was the histologic response, which was based on a score consisting of the percentage of basal cell hyperplasia and eosinophil density (eos/hpf). Both groups had similar histologic improvement, defined as a 1-point drop in this score. However, this score showed statistically greater improvement in the prednisone-treated group compared to the fluticasone-treated group at 4 weeks. The clinical significance of this difference, however, is unclear, given that symptomatic improvement was similar in both groups with 72% response rates in the prednisone arms vs 65% in the fluticasone arm. Relapse rates were also similar at 45% in both groups at week 24. Systemic complications were increased at 40% in the prednisone group, including weight gain and cushingoid appearance, compared with a 15% rate of oral candidiasis in the fluticasone group. Based on the similar effectiveness and well-characterized side effects of systemic glucocorticosteroids, topical glucocorticosteroids are preferred over prednisone for treatment of children with EoE. Similarities in disease pathogenesis and clinical manifestations in children and adults with EoE support the extension of the recommendation to adult populations. The potential benefits of systemic glucocorticosteroids in EoE patients that are refractory to topical glucocorticosteroids are currently unknown.

Question 7. Should Maintenance Therapy Be Recommended in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

The chronicity and potential for disease progression provide the rationale for maintenance therapy of EoE. Retrospective natural history studies, placebo data from RCTs, and observational cohort studies support the likely chronic nature of symptoms and histopathology of EoE if either it is untreated or treatment is discontinued. Spontaneous disease remission has been reported but is uncommon in either pediatric or adult series, with limited description in the literature. Moreover, the available data in adults, albeit retrospective and subject to certain biases, have demonstrated the potential for long-term progression from inflammation to esophageal strictures in a proportion of EoE patients with untreated disease.¹

At this time, there are a paucity of studies and, therefore, very limited evidence, to define what constitutes effective maintenance therapy in EoE.² Only 1 very small trial randomized patients to a year of low-dose budesonide (0.25 mg twice a day) or placebo. While a significant reduction in eosinophil density was noted with active drug compared to placebo, only 36% of patients maintained an eosinophil density <5 eos/hpf at 1 year, and no dose-finding study supported the choice of the 0.25mg twice a day as appropriate or sufficient vs other amounts. The use of a low-maintenance dose of budesonide compared to the induction dose of 1 mg twice a day likely reduced the efficacy, although development of steroid-tolerance or selection of steroid-refractory patients is plausible. Additional single-arm observational studies of topical steroids also reported a high proportion of patients with histologic recurrence, but most also utilized dosing lower than administered during induction. In contrast, 3, single-arm observational studies of PPIs noted sustained histologic response in the majority of adults, despite dose reduction. Very limited data are available on the long-term effectiveness of elimination diets. Until more data are available, the continued use of PPIs, topical glucocorticosteroids, or elimination diets are reasonable options, and this is a very preference-sensitive area of management. As there was limited evidence on PPI or diet therapies, the guideline recommendation was written to include topical glucocorticosteroids only. The limited data, as well as uncertainties in the natural history of EoE, provide very low confidence in the estimated benefits of long-term therapy for EoE, but must also be balanced with the risks of potential disease recurrence in individual patients when treatment is discontinued.

Question 8. Should Esophageal Dilation Be Used in Patients With Eosinophilic Esophagitis?

The systematic review in the accompanying technical report identified symptom improvement in 87% of patients who underwent esophageal dilation.² The assumption that no clinical improvement would occur if dilation was not performed likely overestimates this treatment benefit, given the reported symptom placebo response noted in controlled trials. Furthermore, the evidence was considered low quality due to the retrospective, single-arm design of all but 1 of the reports, and the lack of a standard definition for what constitutes clinical improvement.^{2,13} There is no associated benefit in terms of histologic improvement in eosinophilia with dilation, and dilation is considered a point of care option for the endoscopist. Despite the initial case reports of increased complications from dilation in EoE, large series using a more conservative dilation approach in experienced centers found that major complications were not increased over rates expected from dilation of non-EoE, benign esophageal strictures.² The technical review identified no mortality associated with dilation. The pooled rate of perforation was 0.4%, hospitalization was 1.2%, and significant gastrointestinal hemorrhage was 0.1% after dilation. Most of the perforations were before 2009, with subsequent improvement in perforation rate after this time period, which was speculated to be the result of the adoption of a more conservative dilation approach. The most common adverse event reported was chest discomfort or pain. Of note, a patient questionnaire reported chest pain in 74% of patients after dilation, while retrospective chart review identified chest pain in only 7%, consistent with underreporting of this dilation-associated outcome.¹⁴ For individual patients that place a higher value on the avoidance of the uncommon complications of dilation, it may be reasonable to use medical or dietary therapy before using dilation. Although strictures may be present in many EoE patients, it has not been demonstrated that these patients will necessarily respond better to dilation as opposed to alternative therapies. Esophageal strictures in EoE may be related to both inflammation and fibrosis, with the former being amenable to medical or diet therapy.^{15,16} Retrospective case series have identified lower utilization of esophageal dilation among patients treated effectively with medical therapy. Esophageal dilation alone as a treatment modality for patients with EoE and daily dysphagia has only been reported in a small retrospective series and required maintenance dilation on average every 2 years.¹⁷ The limited available data support the use of medical/diet therapy in combination with periodic dilation as necessary for adults with EoE and esophageal stricture.

Referenzen:

1. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:319 e332 e313.
2. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the American Gastroenterological Association Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020;124:424e440.

7. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitorresponsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65:524e531.
8. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155:1022e1033 e1010.
13. Moole H, Jacob K, Duvvuri A, et al. Role of endoscopic esophageal dilation in managing eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(14), e5877.
14. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1062e1070.
15. Carlson DA, Hirano I, Zalewski A, et al. Improvement in esophageal distensibility in response to medical and diet therapy in eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2017;8(10):e119.
16. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2017;152:776e786 e775

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2022)
am 10.03.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Eosinophilic Esophagitis"]
2	[mh ^Eosinophilia]
3	[mh ^Esophagitis]
4	Eoe:ti,ab,kw
5	(eosinophili* OR allergic):ti,ab,kw
6	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
	#8 with Cochrane Library publication date from Mar 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 10.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eoat[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation

#	Suchfrage
	study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	(#9) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.03.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eoas[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7

#	Suchfrage
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2017/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.03.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Hao LX, Lu Y, Li T, Gong B.** A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(4):251-260.
 2. **Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al.** AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):416-423.
 3. **Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al.** Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-358.
 4. **Munoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbe MT, Villarroel L, Gana JC.** Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5).
 5. **Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al.** Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):424-440.e417.
 6. **Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Gaduputi V.** Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs R D* 2018;18(4):259-269.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-054

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 31.03.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine antigenvermittelte, über T-Helferzellen (TH) medierte chronisch-entzündliche Erkrankung des Ösophagus mit Nachweis einer eosinophilen-prädominanten Entzündung der Mukosa/Submukosa des Ösophagus und Symptomen der ösophagealen Dysfunktion. Die Prävalenz ist zunehmend mit aktuell ca. 110:100000 Einwohner (1). Die unbehandelte EoE persistiert und kann über Fibrosierung zur Stenosierung mit Komplikationen (z. B. Bolusobstruktion) führen. Die Diagnose wird anhand der Dichte der Infiltration des Gewebes durch eosinophile Leukozyten feingeweblich an mindestens sechs aus verschiedenen Abschnitten des Ösophagus entnommenen Biopsien gestellt (2). Die EoE kann als nicht-IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie verstanden werden. Eine allergietestgesteuerte diätetische Behandlung ist jedoch unzureichend wirksam und wird nicht empfohlen. Ziel der Therapie ist eine symptomfreie histologische Remission, die Komplikationen wie Stenose und Bolusobstruktion vorbeugt (3).

Drei Behandlungsoptionen gelten derzeit als etabliert (4):

- Eliminationsdiät: unter konsequentem Verzicht auf Weizen, Kuhmilch, Soja, Eier, Nüsse und Meeresfrüchte (6-Food-Eliminationsdiät) erreichen 70 % der Patienten eine Remission. Die Diät ist im Alltag stark einschränkend und dauerhaft nur für wenige Betroffene praktikabel. Auch eine 4-Food-Elimination ist noch bei der Hälfte der Patienten, eine 2-Food-Elimination bei bis zu 20 % wirksam (v. a. Milch/Soja). Nach Erreichen einer Remission durch 6-Food-Elimination kann also die Hinzunahme einzelner Allergene versucht werden, um die Diät zu erleichtern.
- Unter Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erreichen bis 50 % eine Remission, die bei Dreiviertel dieser PPI-positiven Gruppe auch persistiert. Eine Dauertherapie ist regelhaft notwendig.
- Topische Kortikosteroide erzielen langfristig in über 80 % eine klinische und histologische Remission. Eine Dauertherapie ist regelhaft notwendig. Die Wirksamkeit verschiedener topischer Kortikosteroide ist belegt (5). In Deutschland in dieser Indikation zugelassen ist bislang nur ein Budesonid-haltiges Präparat (Jorveza®) (6). Eine systemische Steroidtherapie ist keine Standardbehandlung.

Kontaktdaten Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 31.03.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.
Es gibt keine direkten Vergleichsstudien zwischen diesen drei Optionen. In der klinischen Versorgungspraxis wird man den Betroffenen alle drei Behandlungsoptionen anbieten. Dabei entscheiden sich nur wenige, überwiegend jüngere Patienten für eine Langzeit-Eliminationsdiät. Patienten mit milden Symptomen erhalten eher primär ein PPI, Patienten mit ausgeprägten Symptomen und Befunden eher primär ein topisches Steroid. Weitere medikamentöse Ansätze müssen als unzureichend (Antiallergika, Immunsuppressiva oder Biologika wie Mepolizumab, Reslizumab, Omalizumab, Infliximab u. a.) oder experimentell (Dupilumab, Lirentelimab u. a.) angesehen werden (7-9). Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Es gibt keine Kriterien für die Vorauswahl unter den drei Behandlungsoptionen bei Behandlungsbeginn und bei Versagen einer der Therapieoptionen. Eine Allergentestung ist nicht zielführend.

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 31.03.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt.

Literatur

1. Arias Á, Lucendo AJ: Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: A 12-year population-based study. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 55-62.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al.: Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018; 155: 1022-1033.e10.
3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A et al.: Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335-358.
4. Feo-Ortega S, Lucendo AJ: Evidence-based treatments for eosinophilic esophagitis: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol* 2022; 15: 17562848211068665.
5. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C et al.: Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 74-86.e15.
6. Dr. Falk Pharma GmbH: Fachinformation "Jorveza® 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten". Stand: November 2021.
7. Lam AY, Ma C, Lee JK, Bredenoord AJ: Eosinophilic esophagitis: new molecules, better life? *Curr Opin Pharmacol* 2022; 63: 102183.
8. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD et al.: Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 111-122.
9. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA et al.: Anti-Siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. *N Engl J Med* 2020; 383: 1624-1634.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-054**

Kontaktdaten

DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit (DGVS),

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE):

Stand: 13.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Derzeit gibt es prinzipiell 3 Therapieansätze in der Behandlung der EoE, die gleichermaßen für Kinder als auch für Erwachsene gelten: eine Medikamentöse Behandlung entweder mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder mit topischen Corticosteroiden (TCS), zum anderen diätetische Therapien wie Eliminationsdiäten oder Elementarnahrung.

Therapie bei Erwachsenen

Die wirksamste Therapie besteht in der Gabe von TCS; derzeit ist für diese Indikation in Deutschland eine Substanz zugelassen (Budesonid in einer speziellen Galenik). Für die Wirksamkeit dieser Therapie besteht eine hohe Evidenz (Grad Ia), belegt durch Placebo-kontrollierte Studien und Meta-Analysen. Nebenwirkungen der Therapie sind Pilzbesiedlungen des Ösophagus (ca. 10%, häufig behandlungsbedürftig) und eine Suppression der endogenen Cortisolsekretion (2-3%). Eine Remission wird in der Akuttherapie bei ca. 70% der Patienten erreicht, in der Rezidivprophylaxe kann bei TCS-Respondern die Remission in ca. 75% der Patienten erhalten werden. Die Therapiekosten sind hoch (Tagestherapiekosten ca. € 10)

Die Evidenz für die Wirksamkeit von PPI ist geringer, Placebo-kontrollierte Studien fehlen (und wird es wohl nicht geben), auch fehlen bisher aussagekräftige direkte prospektiv, kontrolliert, randomisierte Vergleichsstudien mit PPI und TCS, die dringlich notwendig wären. PPI haben für diese Indikation keine Zulassung, die Evidenz ist aber aufgrund großer Registerstudien gegeben (Level II). In der Akuttherapie wird eine Remission in 40-50% erreicht. PPI scheinen auch in der Rezidivprophylaxe bei PPI-Respondern wirksam zu sein, die Datenlage ist aber hinsichtlich der Dauer und Häufigkeit einer Remissionserhaltung unbefriedigend (ca. 50%). Relevante Nebenwirkungen der Therapie sind äußerst selten, die Kosten sind sehr gering (Tagestherapiekosten € 0,60).

Diätetische Therapieansätze bestehen in erster Linie in der „6-food-elimination diet“ (SFED), bei der auf folgende Nahrungsmittel verzichtet werden muss: Milch, Soja, Eier, Weizen, Nüsse, Fisch/Meeresfrüchte). Verfügbare Daten stammen aus Beobachtungsstudien ohne Kontrollarm. Ein Vergleich erfolgte anhand von historischen Kollektiven, daher ist die Evidenz limitiert. In ca. 70% wird eine klinische Remission erreicht, eine histologische Remission aber deutlich seltener. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen erfordert stets die kontinuierliche Einhaltung des

Kontaktdaten

DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit (DGVS),

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE):

Stand: 13.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt.

diätetischen Regimes. Die schrittweise Wiedereinführung von Nahrungsmitteln unter endoskopisch-histologischer Kontrolle ist möglich, aber verbunden mit vielfachen endoskopischen Kontrollen.

Therapie bei Kindern

Prinzipiell bestehen bei Kindern die gleichen Therapieoptionen wie bei Erwachsenen, jedoch wird nach dem aktuellen Leitlinienentwurf bei Kindern primär eine PPI-Therapie empfohlen; nur bei Kindern (und Erwachsenen) mit Strikturen sollte primär mit einem TCS behandelt werden. Zudem spielen im Kindesalter diätetische Maßnahmen (s. o.) eine eher größere Rolle. Effektiver als die SFED - jedoch nicht selten mit Adhärenzproblemen vergesellschaftet – erweist sich die Elementardiät (ED) mittels einer aminosäurebasierten Formula-Nahrung. Bei Versagen der PPI-Therapie kommt eine Behandlung mit TCS - neben der SFED/ED - infrage, jedoch gibt es für Budesonid trotz guter Evidenz (Grad I) in dieser Altersgruppe bisher keine Zulassung (off-label).

Dilatation bei Strikturen

Ist es bereits zu einer Striktur gekommen, so ist eine Dilatationsbehandlung sowohl für Kinder als auch für Erwachsene indiziert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bisher gibt es wenig Daten zu der Frage, wie im Falle eines unzureichenden Therapieerfolges zu verfahren ist. Spricht eine primäre PPI-Therapie nur unzureichend an, sollte zumindest im Erwachsenenalter eine TCS-Behandlung folgen. Für das Kindes- und Jugendalter bestehen mögliche Optionen als Anschlusstherapien aus SFED, ED oder einer Budesonidtherapie im *off-label use*. Für das Erwachsenenalter entspricht die Therapieentscheidung den meisten randomisierten Studien zu TCS, da eingeschlossene Patienten in der Regel eine Vorbehandlung mit PPI erhalten hatten, also bereits als PPI-refraktären Fällen zu klassifizieren waren. Wird bei einer initialen TCS-Therapie keine Remission erreicht, kann vice versa auf einen PPI umgestellt werden, jedoch gibt zum Erfolg einer solchen Zweitlinientherapie keine verlässlichen Daten, wären aber dringend erforderlich. Alternativ käme ein diätetischer Behandlungsansatz infrage, aber auch hierzu ist die Datenlage äußerst rar. Gesicherte Kriterien, anhand derer in therapierefraktären Fällen eine wirksame Therapiealternative prognostiziert werden kann, existieren bisher weder für Kinder noch für Erwachsene.

Kontaktdaten

DGf Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheit (DGVS),

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE):

Stand: 13.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt.

Es gibt derzeit eine Reihe von Studien, in denen alternative Therapien untersucht werden: z. B. Antikörper gegen IL-5 (Mesolizumab, Reslizumab), gegen IL-4/IL-13 (Dulipumab) oder gegen IgE (Omalizumab). Solche Substanzen wie auch andere experimentellen Therapieansätze sollten aber derzeit nur in erfahrenen Zentren und im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden.

Literatur:

Siehe Auszug aus der S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (April 2022)