

# Dupilumab (eosinophile Ösophagitis, 1 bis 11 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-117

Version: 1.0

Stand: 26.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1941

DOI: 10.60584/A24-117

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Dupilumab (eosinophile Ösophagitis, 1 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

29.11.2024

## Interne Projektnummer

A24-117

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-117>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (eosinophile Ösophagitis, 1 bis 11 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-117>.

### **Schlagwörter**

Dupilumab, Eosinophile Ösophagitis, Kleinkind, Kind, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Dupilumab, Eosinophilic Esophagitis, Infant, Child, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Christoph F. Dietrich, Hirslanden Bern AG

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Klaus-Peter Zimmer.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Arbeitsgemeinschaft Allergiekranke Kind Hilfen für Kinder mit Asthma, Ekzem oder Heuschnupfen (AAK) e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Arbeitsgemeinschaft Allergiekranke Kind Hilfen für Kinder mit Asthma, Ekzem oder Heuschnupfen (AAK) e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Teresa Labahn
- Claudia Kapp
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Katherine Rascher
- Sonja Schiller
- Claudia Selbach
- Carolin Weigel

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dupilumab ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 K, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 K, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.22</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.25</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.26</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab .....	I.5
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab.....	I.11
Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EoE	eosinophile Ösophagitis
eos	Eosinophile
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hpf	hochauflösendes Gesichtsfeld
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCS	topische Kortikosteroide

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: <ul style="list-style-type: none"><li>▫ 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 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 Nichtansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nichtansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.</li><li>▫ Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI 2 bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten [2-13] Leitlinienempfehlungen [14-18] sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</li></ul>	

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass Kinder im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.</li> <li>▫ Sofern bei den eingeschlossenen Kindern auch solche Kinder 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 Kindern eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.</li> <li>▫ Sofern Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.</li> <li>▫ 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 regelhafter Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</li> </ul>	
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EoE: eosinophile Ösophagitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPI: Protonenpumpeninhibitoren</p>	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt in Modul 4 K die zulassungsbegründende Studie EE-1877 (im Folgenden Studie EoE KIDS) ergänzend vor und leitet daraus einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen ab. Er beschreibt jedoch, dass die Studie gemäß den Kriterien des G-BA aufgrund der nur 16-wöchigen Studiendauer nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet ist.

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie EoE KIDS eignen sich aus den folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Zu kurze Studiendauer***

Die randomisierte Behandlungsphase zum potenziell relevanten Vergleich von Dupilumab mit Placebo (Studienteil A der Studie EoE KIDS) betrug 16 Wochen. Bei der EoE handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Dupilumab ist gemäß Fachinformation für die Langzeitbehandlung bestimmt. Daher wird eine vergleichende Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens gefordert. Die vergleichende Behandlungsdauer der Studie EoE KIDS ist somit zu kurz, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu adressieren.

### ***Keine adäquate Therapie im Vergleichsarm***

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und topische Kortikosteroide (TCS) gefasst. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Kinder ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von dem TCS Budesonid sowie PPI.

In den Studienteilen A und B der Studie EoE KIDS war eine Behandlung mit TCS lediglich im Rahmen einer Notfallbehandlung möglich, was eine relevante Hürde darstellt. Der Anteil der Kinder, die gegenüber TCS in der Vergangenheit inadäquat angesprochen hatten, eine Intoleranz oder Kontraindikation aufwiesen, betrug 44 % im Placeboarm und 62 % im Dupilumab „higher exposure“-Arm. Für 56 % der Kinder im Placeboarm waren diese Kriterien demnach nicht erfüllt und TCS, wie beispielsweise Budesonid, wären als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage gekommen. Die Tatsache, dass letztlich für kein Kind die Notfallbehandlung in Anspruch genommen wurde, ist aber kein hinreichender Nachweis dafür, dass die Kinder in der Studie bestmöglich entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie therapiert wurden.

Die Behandlung mit PPI war in der Studie EoE KIDS ebenfalls eingeschränkt. Kinder, die während der Screeningphase eine PPI-Therapie erhielten, mussten sich entscheiden, die PPI-Therapie entweder unverändert fortzuführen oder aber die Behandlung vor Randomisierung zu beenden. Der Neubeginn einer PPI-Therapie sowie die Dosisanpassung bzw. Beendigung einer bestehenden PPI-Therapie waren gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt. In der Folge standen 68 % der Kinder im Placeboarm und 46 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm der Studie EoE KIDS PPI im Verlauf der Studie nicht zur Verfügung. Inwieweit für diese Kinder während des Studienzeitraums eine erneute Behandlung mit PPI zur Symptomlinderung angezeigt gewesen wäre, ist unklar. Die übrigen 32 % der Kinder im Placeboarm bzw. 54 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm mussten

protokollgemäß ihre PPI-Therapie unverändert fortführen, was nicht dem in der S2k-Leitlinie empfohlenen Vorgehen entspricht.

In der Studie EoE KIDS mussten Kinder, die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 6 Wochen eine Eliminationsdiät durchführten, diese ohne Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum fortführen (dies betraf 79 % der Kinder im Placeboarm und 87 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm). Der Neubeginn einer Eliminationsdiät war verboten, dies entspricht ebenfalls nicht den Empfehlungen der S2k-Leitlinie.

Zusammenfassend war für die Kinder im Placeboarm der Studie EoE KIDS eine Therapieoptimierung – insbesondere mit TCS – nicht vorgesehen. Dies wird vor dem Hintergrund, dass die Kinder eine aktive EoE aufwiesen und noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden, als nicht adäquat bewertet. Zusammenfassend ist die Therapie im Placeboarm als nicht adäquat einzustufen und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kinder im Placeboarm der Studie EoE KIDS nicht umgesetzt.

#### ***Hoher Anteil an nicht zulassungskonform behandelten Kindern im Dupilumab-Arm***

14 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm befanden sich in der Gewichtsklasse von 5 bis < 15 kg und sind somit außerhalb der Zulassung behandelt worden. Zudem wurden die Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg im Dupilumab „higher exposure“-Arm deutlich unterdosiert. Der pU macht keine Angaben zum Anteil der Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg.

#### ***Zusammenfassung***

Aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen im Studienteil A der Studie EoE KIDS sowie der nicht adäquaten Therapie im Vergleichsarm (welche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht) wird die Studie EoE KIDS im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab beurteilt. Zudem wurde ein potenziell relevanter Anteil an Kindern in den vorgelegten Analysen des pU nicht zulassungskonform behandelt.

#### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen***

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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 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 Nichtansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nichtansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.</li> <li>▫ Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI 2 bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten [2-13] Leitlinienempfehlungen [14-18] sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass Kinder im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.</li> <li>▫ Sofern bei den eingeschlossenen Kindern auch solche Kinder 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 Kindern eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.</li> <li>▫ Sofern Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.</li> <li>▫ 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 regelhafter Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</li> <li>▫ 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.</li> <li>▫ Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</li> </ul>		

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EoE: eosinophile Ösophagitis; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPI: Protonenpumpeninhibitoren		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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 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 Nichtansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nichtansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.</li> <li>▫ Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI 2 bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten [2-13] Leitlinienempfehlungen [14-18] sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass Kinder im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.</li> <li>▫ Sofern bei den eingeschlossenen Kindern auch solche Kinder 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 Kindern eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.</li> <li>▫ Sofern Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.</li> <li>▫ 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 regelhafter Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</li> </ul>	

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="220 327 1394 488">▫ 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.</li><li data-bbox="220 495 1394 656">▫ Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</li></ul> <p data-bbox="196 674 1394 725">AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EoE: eosinophile Ösophagitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPI: Protonenpumpeninhibitoren</p>	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 17.10.2024)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 17.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dupilumab (letzte Suche am 17.10.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dupilumab (letzte Suche am 17.10.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 10.12.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU legt in Modul 4 K die zulassungsbegründende Studie EE-1877 (im Folgenden Studie EoE KIDS) [19] ergänzend vor und leitet daraus einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen ab. Er beschreibt jedoch, dass die Studie gemäß den Kriterien des G-BA aufgrund der nur 16-wöchigen Studiendauer nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet ist.

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie EoE KIDS eignen sich nicht für die Nutzenbewertung von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Nachfolgend wird die Studie EoE KIDS beschrieben und anschließend erläutert, warum die vom pU vorgelegte Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EoE KIDS

Die randomisierte Studie EoE KIDS besteht aus 3 Studienteilen: Bei Studienteil A handelt es sich um einen 16-wöchigen randomisierten, doppelblinden Vergleich von Dupilumab in verschiedenen Dosierungsregimen („higher exposure“ und „lower exposure“ jeweils abhängig vom Körpergewicht) mit Placebo. Kinder beider Studienarme erhielten nach Abschluss von Studienteil A im Studienteil B 36 Wochen lang Dupilumab in dem bei Randomisierung zugeteilten Dosierungsregime (Anpassungen bei Gewichtszunahme waren möglich). Im Studienteil C konnten die Kinder bis zu 108 Wochen unverblindet Dupilumab im „higher exposure“ Regime erhalten.

In die Studie EoE KIDS wurden Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit aktiver EoE eingeschlossen. Die Kinder mussten im Monat vor dem Screening eine Vorgeschichte von Symptomen aufweisen, die von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt als Folge von EoE bewertet wurden. Des Weiteren mussten die Kinder vor Randomisierung bereits unzureichend auf eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) angesprochen haben. Dies musste durch eine Endoskopie mit Biopsie, die  $\geq 15$  intraepitheliale Eosinophile (eos)/hochauflösendem Gesichtsfeld (hpf) in mindestens 1 Ösophagusregion aufwies, nach mindestens 8-wöchiger Therapie mit PPI dokumentiert sein. Bei Abbruch der PPI-Therapie musste die Biopsie innerhalb von 2 Wochen nach Abbruch erfolgt sein. Kinder, bei denen keine frühere endoskopische Biopsie, die diese Kriterien erfüllte, vorlag, erhielten eine mindestens 8-wöchige PPI-Therapie während des Screenings vor der für alle Studienteilnehmenden vor Randomisierung geplanten endoskopischen Biopsie.

Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Kinder mit einem Körpergewicht von  $< 5$  kg oder  $\geq 60$  kg zum Zeitpunkt des Screenings und Kinder, bei denen eine ösophageale Striktur vorlag, die nicht mit einem Standardendoskop passiert werden kann oder bei denen eine kritische ösophageale Striktur vorlag, die eine Dilatation erforderte. Ebenso ausgeschlossen waren Kinder, die innerhalb der 8 Wochen vor der vor Randomisierung geplanten endoskopischen Biopsie mit topischen Kortikosteroiden (TCS) zum Schlucken behandelt wurden oder diejenigen, die in diesem Zeitraum eine Behandlung mit PPI, Leukotrienantagonisten und nasalen und / oder inhalativen Kortikosteroiden neu begannen, diese beendeten oder das Dosierungsregime änderten. Zusätzlich waren auch diejenigen Kinder von der Studienteilnahme ausgeschlossen, die in den 6 Wochen vor dem Screening eine Eliminationsdiät begonnen oder eine bereits vorhandene angepasst hatten.

Kinder, die während des Screenings mit PPI behandelt wurden, hatten die Wahl, entweder die PPI-Therapie während der Studienteile A und B unverändert fortzuführen oder die PPI-Therapie vor Randomisierung zu beenden und während der Studienteile A und B nicht wieder aufzunehmen. Die Einnahme von TCS zum Schlucken und von systemischen Kortikosteroiden war während der Studienteile A und B verboten (außer im Rahmen einer Notfallbehandlung). Therapien mit nasalen bzw. inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrienantagonisten durften während der Studienteile A und B in stabiler Dosierung fortgesetzt werden. Kinder, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Eliminationsdiät durchführten, mussten diese während der Studie unverändert fortführen. Sofern medizinisch notwendig, z. B. zur Behandlung unerträglicher EoE-Symptome, war Notfallmedikation (systemische Kortikosteroide und / oder TCS) oder eine Notfall-Ösophagusdilatation erlaubt.

Nach einer bis zu 12-wöchigen Screeningphase erhielten 102 Kinder in Studienteil A über 16 Wochen entweder Dupilumab oder ein entsprechendes Placebo in folgenden Regimen je nach Körpergewicht:

- Dupilumab „lower exposure“-Arm:
  - $\geq 5$  kg bis  $< 15$  kg: 200 mg alle 4 Wochen
  - $\geq 15$  kg bis  $< 30$  kg: 300 mg alle 4 Wochen
  - $\geq 30$  kg bis  $< 60$  kg: 200 mg alle 2 Wochen
- Dupilumab „higher exposure“-Arm:
  - $\geq 5$  kg bis  $< 15$  kg: 100 mg alle 2 Wochen
  - $\geq 15$  kg bis  $< 30$  kg: 200 mg alle 2 Wochen
  - $\geq 30$  kg bis  $< 60$  kg: 300 mg alle 2 Wochen

Das Dosierungsregime für die Gewichtsklasse  $\geq 15$  kg bis  $< 30$  kg im Dupilumab „higher exposure“-Arm entspricht der Dosierung gemäß Fachinformation [20,21]. Alle anderen Dosierungsregime weichen von den Angaben der Fachinformation ab.

Die Randomisierung der Kinder erfolgte stratifiziert nach dem Körpergewicht zu Baseline ( $\geq 5$  kg bis  $< 15$  kg vs.  $\geq 15$  kg bis  $< 30$  kg vs.  $\geq 30$  kg bis  $< 60$  kg).

Der primäre Endpunkt der Studie EoE KIDS war der Anteil der Kinder mit Spitzenwert der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilen von  $\leq 6$  eos/hpf zu Woche 16. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### **Studie EoE KIDS – für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet**

#### ***Zu kurze Studiendauer***

Die randomisierte Behandlungsphase zum potenziell relevanten Vergleich von Dupilumab mit Placebo (Studienteil A der Studie EoE KIDS) betrug 16 Wochen. Bei der EoE handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Dupilumab ist gemäß Fachinformation für die Langzeitbehandlung bestimmt. Daher wird eine vergleichende Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens gefordert. Die vergleichende Behandlungsdauer der Studie EoE KIDS ist somit zu kurz, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu adressieren.

#### ***Keine adäquate Therapie im Vergleichsarm***

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie PPI und TCS gefasst [17]. Die vom G-BA festgelegte

zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Kinder ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von dem TCS Budesonid sowie PPI.

In den Studienteilen A und B der Studie EoE KIDS war eine Behandlung mit TCS lediglich im Rahmen einer Notfallbehandlung möglich. In der Vergangenheit hatten bereits 79 % der Kinder im Placeboarm und 76 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm TCS erhalten. Speziell das TCS Budesonid hatten in der Vergangenheit 62 % der Kinder im Placeboarm und 68 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm erhalten. Der Anteil der Kinder, die gegenüber TCS inadäquat angesprochen haben, eine Intoleranz oder Kontraindikation aufwiesen, betrug 44 % im Placeboarm und 62 % im Dupilumab „higher exposure“-Arm. Für 56 % der Kinder im Placeboarm waren diese Kriterien demnach nicht erfüllt und TCS, wie beispielsweise Budesonid, wären als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage gekommen. Zudem könnte für einen Teil der Kinder mit inadäquatem Ansprechen auf TCS dennoch eine Therapie mit Budesonid, gegebenenfalls in Kombination mit PPI, eine Option sein. Die Therapie mit Budesonid war gemäß Studienprotokoll in der Studie EoE KIDS jedoch nur als Notfallmedikation z. B. bei unerträglichen Symptomen erlaubt, was eine relevante Hürde darstellt. Deshalb ist die Tatsache, dass letztlich für kein Kind die Notfallbehandlung in Anspruch genommen wurde, kein hinreichender Nachweis dafür, dass die Kinder in der Studie bestmöglich entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie therapiert wurden.

Die Behandlung mit PPI war in der Studie EoE KIDS ebenfalls eingeschränkt. Kinder, die während der Screeningphase eine PPI-Therapie erhielten, mussten sich entscheiden, die PPI-Therapie entweder unverändert fortzuführen oder aber die Behandlung vor Randomisierung zu beenden. Der Neubeginn einer PPI-Therapie sowie die Dosisanpassung bzw. Beendigung einer bestehenden PPI-Therapie waren gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt. In der Folge standen 68 % der Kinder im Placeboarm und 46 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm der Studie EoE KIDS PPI im Verlauf der Studie nicht zur Verfügung. Inwieweit für diese Kinder während des Studienzeitraums eine erneute Behandlung mit PPI zur Symptomlinderung angezeigt gewesen wäre, ist unklar. Die übrigen 32 % der Kinder im Placeboarm bzw. 54 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm mussten protokollgemäß ihre PPI-Therapie unverändert fortführen. Die aktuelle S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt zur Remissionsinduktion eine Hochdosis-PPI-Therapie. Nach 8-12 Wochen sollte eine Re-Evaluation der Therapie erfolgen und bei Nichtansprechen die Therapie gewechselt werden [17]. Diese Re-Evaluation der PPI-Therapie fand im Verlauf der 16-wöchigen Studie EoE KIDS jedoch nicht statt.

In der Studie EoE KIDS mussten Kinder, die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 6 Wochen eine Eliminationsdiät durchführten, diese ohne Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum fortführen (dies betraf 79 % der Kinder im Placeboarm und 87 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm). Der Neubeginn einer Eliminationsdiät war verboten. Die Kinder mussten also – unabhängig davon, ob die aktuell durchgeführte Eliminationsdiät ihre Symptome langfristig reduziert hat, die Eliminationsdiät unverändert fortführen. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der S2k-Leitlinie. Für die Eliminationsdiät im Rahmen der Induktionstherapie oder auch nach einem Therapiewechsel, sollte hingegen eine Re-Evaluation nach 8 bis 12 Wochen erfolgen und es wird die Begleitung durch eine versierte Ernährungsfachkraft empfohlen, um Fehl- oder Mangelernährung sowie Essstörungen zu vermeiden [17].

Zusammenfassend war für die Kinder im Placeboarm der Studie EoE KIDS eine Therapieoptimierung – insbesondere mit TCS – nicht vorgesehen. Dies wird vor dem Hintergrund, dass die Kinder eine aktive EoE aufwiesen und noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden, als nicht adäquat bewertet. Zusammenfassend ist die Therapie im Placeboarm als nicht adäquat einzustufen und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kinder im Placeboarm der Studie EoE KIDS nicht umgesetzt.

#### ***Hoher Anteil an nicht zulassungskonform behandelten Kindern im Dupilumab-Arm***

Der pU verwendet in Modul 4 K die Ergebnisse des Dupilumab „higher exposure“-Arms, da die Dosierungsregime in diesem Arm zumindest teilweise der Zulassung entsprechen. In die Studie EoE KIDS wurden Kinder mit einem Körpergewicht von 5 kg bis < 60 kg zum Zeitpunkt des Screenings eingeschlossen. Zugelassen ist Dupilumab jedoch erst für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg [20,21]. 14 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm befanden sich in der Gewichtsklasse von 5 bis < 15 kg und sind somit außerhalb der Zulassung behandelt worden. Zudem wurden die Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg im Dupilumab „higher exposure“-Arm deutlich unterdosiert. In der Studie erhielten Kinder mit einem Körpergewicht  $\geq 30$  kg bis < 60 kg 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen. Die Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg sollten aber gemäß Fachinformation 300 mg Dupilumab 1-mal wöchentlich erhalten [20,21]. Der pU macht keine Angaben zum Anteil der Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg. Der Dupilumab „higher exposure“-Arm der Studie enthält daher einen potenziell relevanten Anteil nicht zulassungskonform behandelter Kinder.

#### ***Zusammenfassung***

Aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen im Studienteil A der Studie EoE KIDS sowie der nicht adäquaten Therapie im Vergleichsarm (welche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht) wird die Studie EoE KIDS im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab

beurteilt. Zudem wurde ein potenziell relevanter Anteil an Kindern in den vorgelegten Analysen des pU nicht zulassungskonform behandelt.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 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 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 Nichtansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nichtansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.</li> <li>▫ Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI 2 bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten [2-13] Leitlinienempfehlungen [14-18] sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</li> <li>▫ Es wird vorausgesetzt, dass Kinder im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.</li> <li>▫ Sofern bei den eingeschlossenen Kindern auch solche Kinder 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 Kindern eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.</li> <li>▫ Sofern Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.</li> <li>▫ 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 regelhafter Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</li> </ul>		

Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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> <p>▫ Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EoE: eosinophile Ösophagitis; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPI: Protonenpumpeninhibitoren</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 7(7): CD004065. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>.
3. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC 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. <https://doi.org/10.1007/s40268-018-0253-9>.
4. Munoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbe MT et al. Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2020; 146(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0874>.
5. Hao LX, Lu Y, Li T 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. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.07.010>.
6. de Heer J, Miehlke S, Rosch T 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* 2021; 102(3): 377-385. <https://doi.org/10.1159/000507571>.
7. Oliva S, Rossetti D, Papoff P et al. A 12-Week Maintenance Therapy with a New Prepared Viscous Budesonide in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64(6): 1571-1578. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5449-x>.
8. Lucendo AJ, Arias A, 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(1): 13-22 e11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>.
9. Tomizawa Y, Melek J, Komaki 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. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000878>.
10. Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55(5): 400-410. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001356>.

11. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(5): 704-710.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>.
12. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D 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(5): 798-807. <https://doi.org/10.1111/apt.15957>.
13. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Front Pediatr* 2018; 6: 119. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00119>.
14. 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(3): 335-358.  
<https://doi.org/10.1177/2050640616689525>.
15. Hirano I, Chan ES, Rank MA 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.020>.
16. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.021>.
17. Madisch A, Koop H, Miehle S 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(7): 862-933. <https://doi.org/10.1055/a-2060-1069>.
18. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE et al. 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* 2022; 71(8): 1459-1487. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327326>.
19. Chehade M, Dellon ES, Spergel JM et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2024; 390(24): 2239-2251.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312282>.

20. Sanofi. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 11.2024 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

21. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 11.2024 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Dupilumab*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR REGN668 OR REGN-668)[Other terms] AND (eosinophilic esophagitis)[Condition/Disease]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(dupilumab* OR SAR231893 OR SAR-231893 OR (SAR 231893) OR REGN668 OR REGN-668 OR (REGN 668)) AND eosinophilic*

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

<b>Suchstrategie</b>
eosinophilic[Contain all of the terms] AND (dupilumab, SAR231893, SAR-231893, REGN668, REGN-668) [Contain any of the terms]

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Dosierung und Art der Anwendung**

*Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist.*

### **Eosinophile Ösophagitis (EoE)**

*Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg ist in Tabelle 1-13 angegeben.*

*Tabelle 1-13: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit EoE*

<b>Körpergewicht</b>	<b>Dosis</b>
15 kg bis < 30 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W)
30 kg bis < 40 kg	300 mg alle 2 Wochen (Q2W)
ab 40 kg	300 mg wöchentlich (QW)

*Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.*

### Versäumte Dosen

*Falls eine wöchentlich zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Basierend auf dem Datum dieser Dosisgabe ist ein neuer Anwendungszeitplan zu erstellen.*

*Falls eine alle 2 Wochen zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist die Injektion innerhalb von 7 Tagen nach der versäumten Dosis nachzuholen. Danach kann mit dem ursprünglichen Anwendungszeitplan des Patienten fortgefahren werden. Wird die versäumte Dosis nicht innerhalb von 7 Tagen nachgeholt, muss bis zur im ursprünglichen Anwendungszeitplan festgelegten nächsten Dosis gewartet werden.*

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

*Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird keine Dosisanpassung empfohlen.*

### *Nierenfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.*

### *Leberfunktionsstörung*

*Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.*

### *Körpergewicht*

*Für Patienten mit Asthma und eosinophiler Ösophagitis ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis, CRSwNP, Prurigo nodularis oder COPD wird keine körpergewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen.*

### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 1 Jahr oder einem Körpergewicht unter 15 kg mit eosinophiler Ösophagitis sind nicht erwiesen.*

### *Art der Anwendung*

*Subkutane Anwendung.*

*Der Dupilumab-Fertigpen ist für die Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren bestimmt. Die Dupilumab-Fertigspritze ist für die Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten bestimmt. Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren bestimmt.*

*Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.*

*Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.*

*Bei Indikationen, die eine Anfangsdosis von 600 mg benötigen, sind zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.*

*Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.*

*Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den am Ende der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird empfohlen, Dupilumab durch einen Erwachsenen oder unter dessen Aufsicht zu verabreichen. Bei Kindern von 6 Monaten bis zu 12 Jahren sollte Dupilumab durch eine Pflegeperson verabreicht werden.*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem TdaP Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken Polysaccharid Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen sowohl auf den Tetanus Impfstoff als auch auf den Meningokokken Polysaccharid Impfstoff waren im Dupilumab Arm ähnlich wie im Placebo Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.*

*Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.*

*In einer klinischen Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.*

*Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.*

### **Überdosierung**

*Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten*

### **Inkompatibilitäten**

*Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.*

### **Dauer der Haltbarkeit**

*3 Jahre.*

*Wenn erforderlich, kann die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen und bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton zu vermerken. Die Packung muss verworfen werden, wenn sie länger als 14 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder das Verfalldatum überschritten ist.*

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).*

*Nicht einfrieren.*

*In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.*

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

*Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen befindet sich am Ende der Packungsbeilage.*

*Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis blassgelb sein. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, sollte sie nicht verwendet werden.*

*Nach der Entnahme der 200-mg-/ 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.*

*Die Fertigspritze oder den Fertigpen weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.*

*Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln.*

**Risk-Management-Plan**

*Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 K, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 K, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.19</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.16

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EoE	eosinophile Ösophagitis
eos/hpf	Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPI-REE	PPI-responsive Eosinophilie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TCS	topische Kortikosteroide

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 K, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 K (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt die eosinophile Ösophagitis (EoE) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Dupilumab [1,2]. Demnach ist Dupilumab gemäß dem für die vorliegende Bewertung relevanten neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht (KG) von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt [1,2].

Hinweise des G-BA:

- Auf Basis der vorliegenden Evidenz [3] zur Behandlung der EoE lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten.
- Die Leitlinien [4-8] sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden 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 [9-13].
- Neben Budesonid werden in den Leitlinien zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten auch PPI empfohlen [4-7]. Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE gibt es Evidenz u.a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen [14-16] sowie einzelnen Studien [17-19].
- 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 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.

- Bei Kindern im Alter 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI 2 bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten [3,9-19] Leitlinienempfehlungen [4-8] sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM NutzenV ist es daher sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.
- Es wird vorausgesetzt, dass Kinder im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.
- Sofern bei den eingeschlossenen Kindern auch solche Kinder 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 Kindern eine Behandlung Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.

## **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für die Patientinnen und Patienten mit EoE in der betrachteten Altersgruppe ein bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und zielgerichtete Therapie, mit der sowohl die Symptome und die Lebensqualität langfristig verbessert als auch die der Erkrankung zugrunde liegende systemische Typ-2-Inflammation adressiert werden.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
1	Kinder von 1 bis 11 Jahre in Deutschland im Jahr 2022	–	8 860 209
2	Kinder von 1 bis 11 Jahre mit einem KG von mindestens 15 kg	–	6 761 949
3	Prävalenz der EoE bei Kindern	32,9 pro 100 000	2225
4	Pädiatrische Patientinnen und Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	27,3 %–30,3 %	607–674
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,43 %	531–589

EoE: eosinophile Ösophagitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Kinder von 1 bis 11 Jahre in Deutschland im Jahr 2022

Der pU ermittelt zunächst auf Basis einer Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum Stichtag 31.12.2022 durch das Statistische Bundesamt [20] 8 860 209 Kinder von 1 bis 11 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung.

### Schritt 2: Kinder von 1 bis 11 Jahre mit einem KG von mindestens 15 kg

Im nächsten Schritt schränkt der pU die Anzahl der Kinder in der relevanten Altersgruppe auf diejenigen ein, die ein KG von mindestens 15 kg aufweisen. Dazu greift er auf Daten aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) [21] zurück. Anhand der Referenzperzentile (P3, P10, P25, P50, P75, P90 und P97) für das KG von Jungen und Mädchen berechnet der pU zunächst pro Lebensjahr ein Durchschnittsgewicht pro Perzentil für beide Geschlechter. Anschließend wählt er pro Lebensjahr das Perzentil aus, das direkt unter dem Perzentil mit dem durchschnittlichen Mindestgewicht von 15 kg liegt und berücksichtigt auf diesem Weg 0 % der 1-jährigen, 10 % der 2-jährigen, 50 % der 3-jährigen und 81 % der 4-jährigen. Ab einem Alter von 5 Jahren wiegen durchschnittlich alle Kinder 15 kg, sodass aus der Altersgruppe der 5- bis 11-jährigen alle Kinder herangezogen werden. Auf Grundlage der Daten des Statistischen Bundesamts zur Anzahl der Kinder in Deutschland pro Lebensjahr für das Jahr 2022 berechnet der pU 6 761 949 Kinder in der Altersgruppe 1 bis 11 Jahren, die ein KG von mindestens 15 kg aufweisen.

### Schritt 3: Prävalenz der EoE bei Kindern

Der pU gibt an, dass er mittels einer orientierende Literaturrecherche keine spezifischen Angaben zur Prävalenz der EoE bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren in Deutschland identifizieren konnte. Er zieht daher die aktuelle Metaanalyse von Hahn et al. aus dem Jahr 2023 [22] heran, die internationale Publikationen bis Ende 2022 berücksichtigt. Zur Ermittlung

u. a. der Prävalenz der EoE bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren werden 10 Studien aus Australien, Brasilien, Dänemark, Serbien, Spanien und den USA eingeschlossen (N = 6 992 753) und hierfür eine gepoolte Prävalenzrate der EoE von 32,9 Fällen (95 %-KI: 22,69; 43,12) pro 100 000 Einwohner-Jahre ausgewiesen. Der pU überträgt diese Angabe (ohne Berücksichtigung des Konfidenzintervalls) auf die Altersgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets und die in Schritt 2 berechnete Anzahl an Kindern mit einem KG von mindestens 15 kg und berechnet so für Schritt 3 eine Anzahl von 2225 Kindern.

Der pU weist zudem darauf hin, dass die Prävalenz bei jüngeren Kindern niedriger ist als bei Jugendlichen. Die Übertragung der Gesamtprävalenz für die Altersgruppe < 18 Jahren auf die vorliegende Population im Alter von 1 bis 11 Jahren führt daher nach Angabe des pU tendenziell zu einer Überschätzung der Prävalenz.

#### **Schritt 4: Pädiatrische Patientinnen und Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt**

Für Schritt 4 zieht der pU Angaben aus einer Studie von Oliva et al. [23] aus dem Jahr 2022 heran, in der Registerdaten des European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry u. a. zum Ansprechen auf PPI und, bei unzureichendem Ansprechen auf PPI, auch das Ansprechen auf topische Kortikosteroide (TCS) ausgewertet werden. Die Auswertung umfasst insgesamt 582 Patientinnen und Patienten < 18 Jahre mit EoE, davon 286 ≤ 10 Jahre und 296 > 10 Jahre.

Für die Altersgruppe ≤ 10 Jahre wird in der Studie ein Anteil von 22 % angegeben, die auf eine Therapie mit PPI ansprechen. 32 % derjenigen, die nicht auf PPI ansprechen, erhalten nachfolgend eine Therapie mit TCS und von diesen zeigen wiederum 65 % ein Ansprechen im Sinne einer histologischen Veränderung der Eosinophilenzahl auf einen Wert < 15 pro hochauflösendem Gesichtsfeld (eos/hpf) [13]. Der pU folgert daraus, dass in dieser Altersgruppe ein Anteil von 27,3 % (78 % ohne Ansprechen auf PPI \* 35 % ohne Ansprechen auf TCS, entspricht jeweils dem Kehrwert der Ansprechraten) weder auf PPI noch im Folgenden auf TCS ansprechen.

Für die gesamte Altersgruppe < 18 Jahre werden in der Studie 26 % angegeben, die auf eine Therapie mit PPI ansprechen. Von denjenigen, die nicht auf PPI ansprechen, erhalten nachfolgend 40 % eine Therapie mit TCS, von denen zeigen wiederum 59 % ein Ansprechen im Sinne einer histologischen Veränderung auf einen Wert < 15 eos/hpf [13]. Der pU folgert daraus analog, dass in dieser Altersgruppe ein Anteil von 30,3 % (74 % ohne Ansprechen auf PPI \* 41 % ohne Ansprechen auf TCS, entspricht jeweils dem Kehrwert der Ansprechraten) weder auf PPI noch im Folgenden auf TCS ansprechen.

Um sich der Altersgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets anzunähern, bildet der pU für Schritt 4 eine Spanne aus den Angaben für alle Patientinnen und Patienten < 18 Jahre und

denjenigen  $\leq 10$  Jahre von 27,3 % bis 30,3 %, dies entspricht 607 bis 674 Patientinnen und Patienten, die durch PPI gefolgt von TCS unzureichend therapiert sind.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Für den letzten Schritt weist der pU unter Ansatz eines GKV-Anteils von 87,43 % [20,24] eine Anzahl von 531 bis 589 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen methodische Schwächen vor, die im Folgenden beschrieben werden:

#### **Zu Schritt 2: Kinder von 1 bis 11 Jahre mit einem KG von mindestens 15 kg**

Das Anwendungsgebiet sieht ein Mindestgewicht von 15 kg KG vor. Der pU wählt jedoch aus den KiGGS Daten [21] pro Lebensjahr das Perzentil aus, das knapp unter dem Mindestgewicht von 15 kg liegt. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar und schließt somit auch Kinder ein, die das Mindestgewicht noch nicht erreicht haben. Dies führt zu einer Überschätzung in diesem Schritt.

#### **Zu Schritt 3: Prävalenz der EoE bei Kindern**

Der pU gibt an, dass die Metaanalyse von Hahn et al. [22] die weiterentwickelten Diagnosekriterien der EoE ab 2017 berücksichtigt. Laut der aktuellen Definition des Krankheitsbildes der EoE werden erst seit 2017 zusätzlich Patientinnen und Patienten mit einer PPI-responsive Eosinophilie (PPI-REE) in die Definition einer EoE eingeschlossen (gemäß der European-Society-of-Eosinophilic-Oesophagitis(EUREOS)-Leitlinie) [4,25]. Die aktuellsten Diagnosekriterien werden jedoch nur in 6 der 10 Studien, die in der Metaanalyse zur Ermittlung der Prävalenz von Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren herangezogen wurden, berücksichtigt. Darüber hinaus sind die Prävalenzangaben in den einzelnen berücksichtigten Studien sehr heterogen, was sich in der Spanne des Konfidenzintervalls um den Prävalenzschätzer ausdrückt (95 %-KI: 22,69 bis 43,12 pro 100 000 Einwohner-Jahre). Dies führt zu Unsicherheit in diesem Schritt im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt**

Das Vorgehen des pU, den Anteilswert in diesem Schritt durch die Multiplikation des Anteils derjenigen ohne Ansprechen auf PPI mit dem Anteilswert derjenigen ohne Ansprechen auf TCS zu ermitteln, ist methodisch nicht nachvollziehbar und führt zu einem Ausschluss von

Patientinnen und Patienten, die laut Fachinformation vom Anwendungsgebiet umfasst sind [1,2]:

Der pU berücksichtigt bei diesem Vorgehen insbesondere nur die Fälle, welche sowohl unzureichend auf PPI als auch auf TCS angesprochen haben. Dadurch bleiben beispielsweise Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine Behandlung mit PPI nicht angesprochen haben und nachfolgend kein TCS erhalten bzw. diejenigen, die zunächst TCS erhielten und darauf nicht angesprochen haben. Damit nimmt der pU eine Einschränkung vor, die sich nicht aus der Fachinformation [1,2] ergibt, da Dupilumab auch für Patientinnen und Patienten indiziert ist, die lediglich auf 1 konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Weiterhin liegt dem methodischen Vorgehen des pU die implizite Annahme zugrunde, dass alle Patientinnen und Patienten, die nicht auf PPI ansprechen nachfolgend TCS erhalten haben. Dieser Sachverhalt trifft in der Studie von Oliva et al. [23] jedoch nur auf 33 % ( $\leq 10$  Jahre) bzw. 47 % ( $> 10$  Jahre) der Patientinnen und Patienten zu, die nach einem unzureichenden Ansprechen auf PPI eine weiterführende Behandlung erhalten haben.

Ergänzend ist anzumerken, dass die in der Studie von Oliva et al. [23] genannten Fallzahlen und damit die prozentualen Angaben nicht in allen Fällen nachvollziehbar sind.

Darüber hinaus vernachlässigt der pU in Schritt 4 diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Er weist auf diesen Sachverhalt auch im Dossier hin. Dieses Vorgehen führt zu Unsicherheit, der vernachlässigte Anteil wird jedoch als gering angesehen.

Aus den oben genannten Gründen ist davon auszugehen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle medikamentöse Therapie trotz der bestehenden Unsicherheiten deutlich höher liegt, als vom pU veranschlagt. Dies führt zu einer Unterschätzung der Patientinnen und Patienten in Schritt 4.

### **Gesamtbewertung**

Da die Prävalenzrate in Deutschland in der hier relevanten Altersgruppe auch niedriger liegen kann (siehe Bewertung zu Schritt 2) ist die untere Grenze trotz der Unterschätzung des Anteilswertes in Schritt 4 mit Unsicherheit versehen. Bei der oberen Grenze ist von einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen

identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU führt aus, dass sich keine wesentlichen Änderungen der Anzahl prävalenter Kinder im Alter 1 bis 11 Jahre mit EoE innerhalb der nächsten Jahre ergeben.

#### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dupilumab	Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem KG von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	531–589	Das Vorgehen des pU weist methodische Schwächen auf, die insgesamt zu einer Unsicherheit bei der unteren Grenze und Unterschätzung bei der oberen Grenze der Spanne der GKV-Zielpopulation führen.
<p>a. Angabe des pU  EoE: eosinophile Ösophagitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 K, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 K (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Die Hinweise des G-BA, die im Abschnitt II 1.1 aufgeführt sind, gelten auch für das Kapitel II 2.

Der G-BA hat für das neue Anwendungsgebiet von Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI benannt. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien Budesonid und die Wirkstoffgruppe PPI sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Der pU wählt Esomeprazol und Omeprazol als Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der PPI aus, da diese als einzige Wirkstoffe dieser Gruppe in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2023 zur EoE der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten [7] konkret erwähnt werden. Der Einsatz von Budesonid, Esomeprazol und Omeprazol stellt eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Folglich sind in den Fachinformationen von Budesonid, Esomeprazol und Omeprazol keine Angaben zum Behandlungsmodus für die vorliegende Indikation dargestellt.

Der pU zieht für seine Kostenberechnung für Budesonid Angaben der S2k-Leitlinie zur EoE [7] heran. Für die Kostenberechnung von Esomeprazol und Omeprazol bezieht er sich hinsichtlich der Dosierung auf Angaben aus der Zulassungsstudie EE-1877 [26].

Die Bewertung der Kostenangaben des pU zu Budesonid, Esomeprazol und Omeprazol erfolgt auf Basis der deutschen S2k-Leitlinie [7]. Zusätzlich wurden Angaben aus weiteren europäischen Leitlinien [4,8] sowie aus dem Beschluss zu Dupilumab im Anwendungsgebiet eosinophile Ösophagitis bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre und mit einem KG von mindestens 40 kg [27,28] berücksichtigt.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [1,2] für die Behandlung von Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem KG von mindestens 15 kg. Dupilumab wird demnach bei einem KG von 15 kg bis  $< 40$  kg alle 2 Wochen subkutan injiziert; bei einem KG  $\geq 40$ kg 1-mal wöchentlich. Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Der pU veranschlagt 26 Behandlungstage pro Jahr für eine Behandlung alle 2 Wochen bei Kindern mit einem KG von 15 kg bis  $< 40$  kg und 52 Behandlungstage pro Jahr für eine wöchentliche Behandlung bei Kindern mit einem KG  $\geq 40$ kg. Für Dupilumab rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab (26 bzw.52). Bei Berechnung der Anzahl der

Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine etwas höhere Anzahl von 26,1 bzw. 52,1 Behandlungen pro Jahr.

Für Budesonid, Esomeprazol und Omeprazol geht der pU davon aus, dass nach einer höher dosierten Induktionsbehandlung zur Erreichung einer Remission im Rahmen der Behandlung der EoE eine niedriger dosierte Erhaltungstherapie (täglich) gegeben wird und legt der Kostenberechnung für diese Wirkstoffe eine kontinuierliche Behandlung mit einer niedriger dosierten Erhaltungstherapie zugrunde.

## II 2.2 Verbrauch

Der pU gibt den Verbrauch für die Behandlung von Kindern wie folgt an: Kinder mit einem KG von 15 kg bis < 30 kg alle 2 Wochen 1 Fertigspritze zu 200 mg; Kinder mit einem KG von 30 kg bis < 40 kg alle 2 Wochen 1 Fertigspritze zu 300 mg und mit einem KG  $\geq$  40 kg 1-mal wöchentlich 1 Fertigspritze zu 300 mg. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [1,2] unter Berücksichtigung der von ihm veranschlagten Anzahl an Behandlungen. Auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine etwas höhere Anzahl von 26,1 bzw. 52,1 Behandlungen pro Jahr.

Für den Verbrauch in der Erhaltungstherapie von Budesonid setzt der pU eine Spanne von 2-mal täglich 0,25 mg bis 0,5 mg an. Dies entspricht der Angabe in der S2k-Leitlinie zur EoE [7], wobei die untere Spanne für Kinder unter 10 Jahren und die obere Spanne für Kinder ab 10 Jahren empfohlen wird. Der pU weist darauf hin, dass die von ihm ausgewählte Darreichungsform der Schmelztablette nur in einer nicht dosisgleich teilbaren Wirkstärke zu 0,5 mg erhältlich ist.

Der pU gibt an, dass für den Verbrauch von Esomeprazol und Omeprazol in der Erhaltungstherapie der S2k-Leitlinie zur EoE [7] keine Angaben zur Dosierung zu entnehmen sind. Hier finden sich lediglich Angaben zur höher dosierten Remissionsinduktion. Daher greift der pU auf Angaben zur Dosierung aus der Zulassungsstudie zu Dupilumab EE-1877 [26] zurück. Der pU gibt an, dass Esomeprazol in der Dosierung 1-mal täglich 10 mg bis 2-mal täglich 40 mg verabreicht wurde sowie Omeprazol in der Dosierung 1-mal täglich 7,8 mg bis 40 mg. Die Angaben des pU zu der Dosierung von Esomeprazol und Omeprazol in der Erhaltungstherapie sind anhand der vom pU mitgelieferten Quelle nicht vollständig nachvollziehbar.

In einer Leitlinie der British Society of Gastroenterology and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition von Dhar et al. aus dem Jahr 2022 [8] wird auf eine Dosierung in der Erhaltungstherapie von Esomeprazol bei Kindern von 1 mg pro kg KG pro Tag bis zu einer maximalen Dosis von 40 mg pro Tag verwiesen. Bei einem Mindestgewicht von 15 kg KG entspricht dies einer unteren Spanne von 15 mg bis zu einer oberen Spanne von 40 mg täglich (basierend auf der maximalen Dosis). Im Abgleich mit Angaben in der Leitlinie von Dhar et al. [8] ist die vom pU angegebene Dosierungsspanne in der Erhaltungstherapie für Esomeprazol in der unteren Grenze unterschätzt und in der oberen Grenze überschätzt.

Für Omeprazol finden sich sowohl in der S2k-Leitlinie [7], der Leitlinie von Dhar et al. [8] sowie in der Leitlinie, die im United European Gastroenterology Journal publiziert wurde (Lucendo et al. [4] aus dem Jahr 2017) keine Dosierungsangaben für eine Erhaltungstherapie, sondern lediglich Angaben für eine höher dosierte Remissionsinduktionsphase (2-mal täglich 1 bis 2 mg pro kg KG bei einer maximalen Obergrenze von 2-mal täglich 40 mg [7] bzw. 2-mal täglich 1 mg pro kg KG bis 2-mal täglich 40 mg [8] bzw. 1 bis 2 mg pro kg KG [4]). Lucendo et al. geben zusätzlich den Hinweis, dass für die Erhaltungstherapie eine schrittweise Reduzierung auf die niedrigste Dosis, die die Krankheit in Remission hält, empfohlen wird, bis mehr Daten verfügbar sind [4]. Unter der Annahme, dass Omeprazol in der Erhaltungstherapie der EoE in einer vergleichbaren Dosierung wie Esomeprazol gegeben wird [27,28], kann für Omeprazol im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls eine Dosierung von 15 mg bis 40 mg täglich angesetzt werden (1 mg pro kg KG pro Tag bis zu einer maximalen Dosis von 40 mg pro Tag).

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab (Fertigspritzen) [1,2], Budesonid (Schmelztabletten) [29], Esomeprazol (magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension) [30] und Omeprazol (Pulver zur Herstellung einer Suspension) [31] geben den Stand der Lauer-Steuer vom 01.11.2024 wieder.

Für Budesonid weist der pU darauf hin, dass die von ihm ausgewählte Darreichungsform der Schmelztablette nur in einer nicht dosisgleich teilbaren Wirkstärke zu 0,5 mg erhältlich ist, sodass die Kosten für Kinder unter 10 Jahre seiner Angabe nach nicht dargestellt werden können. Die S2K-Leitlinie [7] weist auf eine Suspension als Applikationsform für Budesonid hin. Galenisch plausible Beispielrezepturen finden sich im Verzeichnis des Deutschen Arzneimittel Codex / des Neuen Rezeptur-Formulariums (DAC/NRF) (Budesonid-Suspensionsgel 0,02 % zum Einnehmen) [32,33].

Für Esomeprazol stehen wirtschaftlichere Darreichungsformen in der Wirkstärke 20 mg und 40 mg zur Verfügung [34], wie beispielsweise magensaftresistente Tabletten oder Hartkapseln, die bzw. deren Inhalt bei Bedarf auch in Wasser aufgelöst werden können, um die Einnahme zu erleichtern (dabei ist zu berücksichtigen, dass laut Fachinformation keine Daten für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren vorliegen [34]).

Auch für Omeprazol stehen magensaftresistente Hartkapseln oder Tabletten mit vergleichbaren Eigenschaften zur erleichterten Einnahme zusätzlich in der Wirkstärke 10 mg, 20 mg und 40 mg zur Verfügung [35].

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt für Dupilumab, Budesonid, Esomeprazol und Omeprazol keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die Jahrestherapiekosten für alle dargestellten Arzneimittel enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

### Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Dupilumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 15 974,70 € bis 31 949,41 €; diese sind plausibel für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen. Bei Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von 26,1 bzw. 52,1 Behandlungen pro Jahr ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten.

### Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für Budesonid gibt der pU Kosten in Höhe von 2795,90 € an. Die Angaben entsprechen der Dosierung für Kinder ab 10 Jahre laut S2k-Leitlinie (2-mal täglich 0,5 mg) [7]. Die Kosten für Kinder unter 10 Jahre sind mit der vom pU ausgewählte Darreichungsform der Schmelztablette (nicht dosisgleich teilbaren Wirkstärke zu 0,5 mg) nicht darstellbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass alternative Darreichungsformen verfügbar sind, mit der die Dosierung 2-mal täglich 0,25 mg abgebildet werden könnte (Budesonid-Suspensionsgel 0,02 % zum Einnehmen) [32,33].

Die Kosten für Esomeprazol (640,31 € bis 5122,51 €) und Omeprazol (2141,51 € bis 10 982,12 €) basieren nach Angabe des pU auf der Dosierungsspanne aus der Zulassungsstudie EE-1877 [26].

Auf Basis der Angaben einer europäischen Leitlinie [8] ist die Dosierungsspanne des pU für Esomeprazol und folglich auch die Spanne der angegebenen Kosten für die Darreichungsform einer Suspension in der unteren Grenze unterschätzt und in der oberen Grenze überschätzt. Darüber hinaus stehen für Esomeprazol auch wirtschaftlichere Darreichungsformen in der Wirkstärke 20 mg und 40 mg zur Verfügung, wie beispielsweise magensaftresistente Tabletten oder Hartkapseln, die bzw. deren Inhalt bei Bedarf auch in Wasser aufgelöst werden können, um die Einnahme zu erleichtern.

Unter der Annahme einer Dosierung von 15 mg bis 40 mg täglich für Omeprazol [27,28] sind die Angaben des pU für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Suspension für die untere Grenze der Spanne unterschätzt. Auch für Omeprazol stehen wirtschaftlichere Darreichungsformen in der Wirkstärke 10 mg, 20 mg und 40 mg zur Verfügung (magensaftresistenten Hartkapseln oder Tabletten mit zu Esomeprazol vergleichbaren Eigenschaften zur erleichterten Einnahme).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a, b</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Dupilumab	Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem KG von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	15 974,70– 31 949,41	0	0	15 974,70– 31 949,41	Die Angaben sind plausibel für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen. Bei Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis von 26,1 bzw. 52,1 Behandlungen pro Jahr ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Budesonid (Schmelztabletten)	Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem KG von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	2795,90	0	0	2795,90	Die Angaben entsprechen der Dosierung für Kinder ab 10 Jahre laut S2k-Leitlinie (2-mal täglich 0,5 mg) [7]. Die Kosten für Kinder unter 10 Jahre sind mit der vom pU ausgewählte Darreichungsform der Schmelztablette (nicht dosisgleich teilbaren Wirkstärke zu 0,5 mg) nicht darstellbar.  Es ist darauf hinzuweisen, dass alternative Darreichungsformen verfügbar sind, mit der die Dosierung 2-mal täglich 0,25 mg abgebildet werden könnte (Budesonid-Suspensionsgel 0,02 % zum Einnehmen) [32,33].

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a, b</sup>	Kommentar <sup>b</sup>
PPI						
Esomeprazol (magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension)	Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem KG von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	640,31–5122,51	0	0	640,31–5122,51	Die Angaben basieren laut pU auf der Dosierung in der Zulassungsstudie EE-1877 [26]. Die Dosierungsspanne des pU und folglich auch die Spanne der angegebenen Kosten ist auf Basis der Angaben einer europäischen Leitlinie (15 mg bis max. 40 mg täglich) [8] für die vom pU gewählte Darreichungsform (Granulat zur Herstellung einer Suspension) in der unteren Grenze unterschätzt und in der oberen Grenze überschätzt. Darüber hinaus stehen wirtschaftlichere Darreichungsformen in den Wirkstärken 20 mg und 40 mg zur Verfügung.
Omeprazol (Pulver zur Herstellung einer Suspension)		2141,51–10 982,12	0	0	2141,51–10 982,12	Die Angaben basieren laut pU auf der Dosierung in der Zulassungsstudie EE-1877 [26]. Unter der Annahme einer Dosierung von 15 mg bis 40 mg täglich für Omeprazol sind die Angaben des pU für die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Suspension für die untere Grenze der Spanne unterschätzt. Es stehen wirtschaftlichere Darreichungsformen in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 40 mg zur Verfügung.
<p>a. Angaben des pU b. Die Angaben beziehen sich auf eine Erhaltungstherapie.</p> <p>EoE: eosinophile Ösophagitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KG: Körpergewicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Dupilumab. Er gibt jedoch an, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit EoE, für die eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommt, bereits aufgrund weiterer vom Wirkstoff umfasster Anwendungsgebiete in dieser Altersgruppe (atopische Dermatitis und Asthma) mit Dupilumab behandelt wird. Er macht weiterhin Angaben zu Kontraindikationen gemäß der Fachinformationen [1,2] und verweist auf geringe Therapieabbrüche in der Zulassungsstudie. Laut pU ist davon auszugehen, dass die EoE regelhaft ambulant behandelt wird, sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, als vernachlässigbar eingeschätzt wird.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 11.2024 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 11.2024 [Zugriff: 29.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. Cochrane Database Syst Rev 2023; 7(7): CD004065. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>.
4. 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(3): 335-358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>.
5. Hirano I, Chan ES, Rank MA 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. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.020>.
6. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT 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. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.021>.
7. Madisch A, Koop H, Miehle S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l\\_S2k\\_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile\\_Oesophagitis\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-09.pdf).
8. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE et al. 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 2022; 71(8): 1459-1487. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327326>.

9. 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.  
<https://doi.org/10.1007/s40268-018-0253-9>.
10. Munoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbe MT et al. Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2020; 146(5).  
<https://doi.org/10.1542/peds.2020-0874>.
11. 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.07.010>.
12. de Heer J, Miehke S, Rosch T 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* 2021; 102(3): 377-385.  
<https://doi.org/10.1159/000507571>.
13. Oliva S, Rossetti D, Papoff P et al. A 12-Week Maintenance Therapy with a New Prepared Viscous Budesonide in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2019; 64(6): 1571-1578.  
<https://doi.org/10.1007/s10620-018-5449-x>.
14. Lucendo AJ, Arias A, 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(1): 13-22 e11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>.
15. Rokkas T, Niv Y, Malfertheiner P. A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults and Children. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55(5): 400-410. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001356>.
16. Tomizawa Y, Melek J, Komaki 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. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000878>.
17. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML et al. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(5): 704-710.  
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>.
18. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D 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(5): 798-807. <https://doi.org/10.1111/apt.15957>.

19. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Front Pediatr* 2018; 6: 119. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00119>.
20. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 2021 (EVAS-Nr. 12411-0005) [online]. 2023 [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1700753658245#abreadcrumb>.
21. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)(RKI). 2013. <https://doi.org/10.25646/3179>.
22. 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; 21(13): 3270-3284.e77. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.06.005>.
23. Oliva S, Dias JA, Rea F et al. Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEEr) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75(3): 325-333. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003530>.
24. Bundesamt für Soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2022 (Stand: 12.01.2024) [online]. 2021 [Zugriff: 23.08.2024]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
25. Miehlke S, Schlag C, Storr M, von Arnim U. Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS. *Z Gastroenterol* 2018; 56(2): 139-150. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121349>.
26. Sanofi Winthrop Industrie. Appendix - SAR231893 - EE-1877 Part A [unveröffentlicht]. 2024.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6169/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-917\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6169/2023-09-21_AM-RL-XII_Dupilumab_D-917_BAnz.pdf).

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, mind. 40 kg) [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9778/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-917\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9778/2023-09-21_AM-RL-XII_Dupilumab_D-917_TrG.pdf).
29. Dr. Falk Pharma. Jorveza 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; November 2021 [online]. 2018 [Zugriff: 24.09.2024].
30. Grünenthal. Nexium 10 mg magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel. 2008.
31. Infectopharm Arzneimittel und Consilium. OPPI 2 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. 2023.
32. Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium. Budesonid-Suspensionsgel 0,02%; Suspension zum Einnehmen [online]. [Zugriff: 23.01.2025]. URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/dac/nrf-wissen/rezepturenfinder/offen/einzelansicht/1275>.
33. Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium. Rezepturtipp der Woche 03/2015; Budesonid für die Speiseröhre [online]. [Zugriff: 23.01.2025]. URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/fuer-abonnenten/rezepturtipp/rezepturtipps-2015/budesonid-fuer-die-speiseroehre>.
34. AbZ Pharma. Esomeprazol AbZ 20 mg/40 mg magensaftresistente Hartkapseln [online]. 09.2022 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. 1A Pharma. Omeprazol - 1 A Pharma magensaftresistente Hartkapseln [online]. 03.2023 [Zugriff: 22.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.