

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1 K

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE.....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit EoE	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	<i>Body Mass Index</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRS _w NP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European medicines agency</i>)
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EoE-HSS	EoE-Histologisches Scoring-System
EOS	Intraepitheliale Eosinophilenzahl
eos	Eosinophile
EREFS	Endoskopischer Referenzscore
FeNO	Fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIC-P/-C	<i>Global Impression of Change Patient/Caregiver</i>
GIS-P/-C	<i>Global Impression of Severity Patient/Caregiver</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hpf	Hochauflösendes Gesichtsfeld (<i>high power field</i>)
ICS	Inhalativer Corticosteroide
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist
LAMA	Muskarinantagonisten
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDCO	Pädiatrieausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PEESS _v 2.0	<i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version</i>
PEIS-P/-C	<i>Pediatric EoE Impact Scale Patient/Caregiver</i>
PESQ-P/-C	<i>Pediatric-EoE-Sign/Symptom Questionnaire-Patient/-Caregiver</i>
PIP	Pädiatrisches Prüfkonzept (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PN	Prurigo nodularis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SCS	Systemische Corticosteroide
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TCS	Topische Corticosteroide
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42098
Pharmazentralnummer (PZN)	12727279 12727291 14350117 14350123 14350152 14350169 14350175 14350181
ICD-10-GM-Code	K20
Alpha-ID	I119683 (Eosinophile Ösophagitis)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dupixent 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. ^b	05.11.2024	K
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.“</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis	26.09.2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen ^a , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u></p> <p>In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.</p>	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ^a ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	24.10.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern ^b von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	25.11.2020
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u></p> <p>In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ 2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/μl oder FeNO ≥ 20 ppb beurteilt.</p>	04.04.2022
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.12.2022
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ^c mit	23.01.2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u> In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 74 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Corticosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Corticosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert.</p>	
<p>Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern^b von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p>	15.03.2023
<p>Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarin-antagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: Das Entwicklungsprogramm zu COPD beinhaltete zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudien (BOREAS und NOTUS) mit 52-wöchiger Behandlungsdauer, in die insgesamt 1 874 erwachsene Patienten mit COPD eingeschlossen wurden, um Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie zu untersuchen. In beide Studien wurden Patienten mit einer Diagnose von COPD mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV₁ /FVC-Quotient nach Gabe eines Bronchodilatators < 0,7 und FEV₁ nach Gabe eines Bronchodilatators von 30 % bis 70 % des vorhergesagten Wertes), chronischem produktivem Husten über mindestens 3 Monate im vorherigen Jahr und einer minimalen Eosinophilenzahl im Blut von 300 Zellen/µl bei Screening eingeschlossen. Die Patienten waren nicht ausreichend therapiert bei einem Dyspnoe-Score des Medical Research Council (MRC) ≥ 2 (Skala 0 – 4) und mindestens zwei mittelschweren Exazerbationen oder einer schweren Exazerbation im vorherigen Jahr trotz Behandlung mit einer Dreifach-Erhaltungstherapie, bestehend aus einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA), einem langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) und einem inhalativen Corticosteroid (ICS). War ICS nicht angebracht, durften die Patienten eine Erhaltungstherapie mit einem LAMA und LABA erhalten.</p>	28.06.2024
<p>a: Wortlaut der Fachinformation: „Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung am 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung am 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen.</p> <p>b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung am 25.11.2020 bezieht sich auf Kinder von 6 bis 11 Jahren, die</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zulassungserweiterung am 15.03.2023 auf Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren.

c: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.“ Die Zulassungserweiterung vom 23.01.2023 bezieht nur auf die Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE (Körpergewicht \geq 15 kg), 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 Protonenpumpeninhibitoren
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zVT wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch am 13.10.2023 unter der Vorgangsnummer 2023-B-210 festgelegt.

Hierbei wurde folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren

Laut Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch wird vorausgesetzt, dass die Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) erhalten. Weiterhin führte der G-BA aus, dass Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als mögliche Komparatoren im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen können. Sofern Kinder eine Anpassung der Therapie zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung der EoE benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapie möglich sein.

Gemäß Ausführungen des G-BA wird davon ausgegangen, dass von der Zielpopulation Patienten umfasst sind, die mit dem topischen Corticosteroid (TCS) Budesonid nicht ausreichend kontrolliert sind, bzw. für die TCS nicht geeignet sind. Sofern bei den eingeschlossenen Patienten auch solche Patienten umfasst sind, 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 Patienten eine Therapie mit TCS entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.

Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten, sofern sie eine Symptomreduktion erzielen, fortgeführt werden. Da diese aber mit Einschränkungen einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, werden Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten nicht als alleiniger regelhafter Komparator angesehen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatation vereinzelt bei refraktären Fällen und bei Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird demnach nicht als regelhafte Therapieoption angesehen, sondern sollte beispielsweise bei Komplikationen als mögliche Behandlungsmaßnahme zur Verfügung stehen.

Der Festlegung des G-BA zur zVT als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im vorliegenden Dossier beruht auf der ergänzend dargestellten zulassungsbegründenden Studie R668-EE-1877 (EE-1877). Teil A der Studie EE-1877 ist eine 16-wöchige, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, welche Dupilumab anhand von patientenrelevanten Endpunkten gegenüber der zVT vergleicht. Gemäß den formalen Kriterien des G-BA ist die Studie aufgrund der 16-wöchigen Studiendauer nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet. In diesem Kontext ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Zulassungserweiterungen für Kinder, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten, klinische Studien aus ethischen Gründen nur auf das Nötigste beschränkt werden sollen. Das pädiatrische Prüfkonzept (PIP, *Paediatric Investigation Plan*), welches eine Studie mit einer 16-wöchigen placebokontrollierten Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B) sowie einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vorsieht, wurde durch den Pädiatrieausschuss (PDCO, *Paediatric Committee*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) genehmigt. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass eine Studiendauer von 16 Wochen ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE zu untersuchen. Demnach wird in diesem Dossier, ungeachtet des formalen Ausschlusses, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für diese besonders schutzbedürftige Patientenpopulation abgeleitet. Unterstützt werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 16 (Teil A) von einer anschließenden 36-wöchigen unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B), die eine langanhaltende Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bis zu 52 Wochen bestätigt.

Die Studienteile A und B untersuchten Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE, die vor Einschluss in die Studie bereits unter einer 8-wöchigen PPI-Therapie keine Krankheitskontrolle (Spitzenwert der EOS ≥ 15 eos/hpf) erreicht hatten. Mehr als drei Viertel der eingeschlossenen Kinder hatten vor Studienbeginn außerdem eine Behandlung mit TCS erhalten, welche bei mehr als der Hälfte der Kinder eine unzureichende Wirkung zeigte. Eine weitere häufige Vortherapie der Patienten waren Eliminationsdiäten. Vereinzelt haben Patienten in der Vergangenheit eine Ösophagusdilatation erhalten. Obwohl konventionelle Therapien bei den Patienten bereits weitgehend ausgeschöpft waren, zeigten die in die Studie eingeschlossenen Kinder weiterhin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

histologische Anzeichen sowie schwerwiegende und häufig auftretende Symptome der EoE. Das bedeutet, dass die EoE-Erkrankung bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv unzureichend kontrolliert war. Somit entspricht die Studienpopulation der Zielpopulation von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da es für Kinder mit EoE kein zugelassenes Arzneimittel gibt, sollen gemäß der deutschen S2k-Leitlinie bei EoE ohne vorliegende Strikturen primär die nebenwirkungsarmen PPI in einer Hochdosistherapie eingesetzt werden. Diese zeigen jedoch nur bei ca. 48–69 % der behandelten Kinder eine hinreichende Effektivität. Der Einsatz von TCS wird primär bei Vorliegen von Strikturen empfohlen. TCS können auch ohne Vorliegen von Strikturen angewandt werden, wobei in diesem Fall PPI zu bevorzugen sind, da TCS mit potenziell schweren Nebenwirkungen, wie einer Nebennierensuppression und einem dadurch beeinträchtigten Knochenstoffwechsel und Körperlängenwachstum, einhergehen. Aus diesem Grund ist die Anwendung von TCS auf einen kurzen Zeitraum zur Remissionsinduktion zu beschränken. Im Anschluss ist die Reduktion der Dosis erforderlich. Die mit TCS therapierten Kinder sollen regelmäßig auf eine mögliche, durch die TCS bedingte Nebenniereninsuffizienz untersucht werden. Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst ausschließlich Kinder mit EoE, die mit den genannten konventionellen Therapien unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

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

In der Gesamtschau der in der Studie EE-1877 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte (siehe Tabelle 1-7) zeigten sich sowohl statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile als auch numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab. Sowohl bei der Morbidität als auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen diese eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT dar. Hinzukommt eine gute Verträglichkeit, gemessen anhand der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse. Hier ergibt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Dupilumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PEESSv2.0		
Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-8,03 [-15,39; -0,67] 0,0328
	Hedges' g	-0,50 [-0,95; -0,04]
GIC		
Veränderung des GIC-C Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-1,20 [-1,84; -0,57] 0,0003
	Hedges' g	-0,88 [-1,35; -0,42]
Veränderung des GIC-P Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,38 [0,31; -1,07] 0,0605
	Hedges' g	-0,67 [-1,36; 0,03]
GIS		
Veränderung des GIS-C Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,06 [-0,34; 0,22] 0,6748
	Hedges' g	-0,10 [-0,56; 0,36]
Veränderung des GIS-P Gesamtscore zum Ausgangswert	MWD	-0,32 [-0,72; 0,08] 0,1134
	Hedges' g	-0,55 [-1,25; 0,14]
Körpergewicht		
Veränderung des Körpergewichts nach Altersperzentil im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	2,79 [-1,10; 6,67] 0,1582
	Hedges' g	0,32 [-0,13; 0,77]
Veränderung des Körpergewichts nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,13 [0,00; 0,25] 0,0492
	Hedges' g	0,45 [0,00; 0,90]
BMI		
Veränderung des BMI nach Alters z-Score im Vergleich zum Ausgangswert	MWD	0,25 [0,03; 0,48] 0,0301
	Hedges' g	0,51 [0,05; 0,97]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PEIS		
Veränderung des PEIS-C Gesamtscore zum Studienbeginn	MWD	-41,29 [-73,64; -8,94] 0,0130
	Hedges' g	-0,59 [-1,05; -0,13]
Veränderung des PEIS-P Gesamtscore zum Studienbeginn	MWD	-25,98 [-72,59; 20,64] 0,2666
	Hedges' g	-0,38 [-1,07; 0,31]
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE	OR	0,26 [0,06; 1,07] 0,0613
	RR	0,80 [0,64; 1,00] 0,0523
	RD	-18,20 [-35,61; -0,79] 0,0406
Schwere UE	OR	1,41 [0,22; 9,22] 0,7161
	RR	1,38 [0,24; 7,93] 0,7166
	RD	2,23 [-9,75; 14,20] 0,7131
SUE ^a	OR	7,01 [0,43; 114,55] 0,1721

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	RR	4,61 [0,23; 92,63] 0,3186
	RD	NE
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	0,12 [0,01; 1,97] 0,1373
	RR	0,18 [0,01; 3,71] 0,2693
	RD	NE
UESI	OR	1,89 [0,16; 22,47] 0,6126
	RR	1,84 [0,17; 19,94] 0,6136
	RD	2,46 [-6,89; 11,82] 0,6023

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Kinder von 1 bis 11 Jahren (Körpergewicht \geq 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	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die zulassungsbegründende Phase-III-Studie EE-1877 Teil A zeigt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zVT. Unterstützt werden die Ergebnisse durch den unkontrollierten Teil B der Studie EE-1877, der Ergebnisse zur langanhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit vorlegt. Für Teil A der Studie EE-1877 zeigten sich sowohl numerische als auch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dupilumab gegenüber der zVT in patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität, insbesondere in den histologischen Endpunkten.

So zeigen die Ergebnisse eine signifikante Verbesserung der Typ-2-Inflammation gegenüber Placebo, gemessen zum einen an der Reduktion der intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) in der Mukosa der Speiseröhre, zum anderen anhand des EoE-Histologisches Scoring-System (EoE-HSS), welches die Schwere und das Ausmaß histologischer Veränderungen beurteilt. Die endoskopischen Veränderungen der Speiseröhre sind bei Kindern meist wenig ausgeprägt, da der chronisch-progrediente Krankheitsverlauf noch nicht weit fortgeschritten ist. Nichtsdestotrotz zeigt der Endoskopische Referenzscore (EoE-EREFS), welcher zur Bewertung endoskopischer Veränderungen verwendet wird, bereits nach 16-wöchiger Behandlung einen signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo. Da es sich bei EoE um eine chronische und progrediente Erkrankung handelt, kann ein frühzeitiges Eindämmen der Typ-2-Inflammation und des damit einhergehenden Umbaus des Ösophagus möglicherweise die damit verbundenen, im Verlauf der Erkrankung schwerer werdenden Symptome hinauszögern oder sogar verringern. Dies ist vor allem mit Hinblick auf das Risiko einer Bolusimpaktion und dem daraus resultierenden potenziellen Notfall sowie Aufenthalt in der Notaufnahme zum Entfernen feststeckender Nahrung von besonderer Wichtigkeit. Ergebnisse aus der 36-wöchigen Verlängerungsstudie (Teil B) bestätigen eine langfristige Wirksamkeit von Dupilumab in Bezug auf die Verbesserung histologischer Endpunkte bei einer Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 52 Wochen. Aus diesem Grund ist Sanofi der Auffassung, dass die histologischen Endpunkte als patientenrelevant anzusehen sind.

In der Studie EE-1877 wurden EoE-spezifische Symptome anhand der Fragebögen PESQ-P/-C (*Pediatric-EoE-Sign/Symptom Questionnaire-Patient/-Caregiver*), PEESV2.0 (*Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score Caregiver version*) sowie GIC-P/-C (*Global Impression of Change Patient/Caregiver*) und GIS-P/-C (*Global Impression of Severity Patient/Caregiver*) sowohl durch die Patienten selbst als auch durch die unmittelbar an der Pflege und Versorgung der Kinder beteiligten Personen bewertet. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, gemessen anhand der Veränderung des PEESV2.0 Gesamtscore im Vergleich zum Studienbeginn. Dieses Ergebnis wird durch die Ergebnisse des PESQ gestützt. Hier zeigt sich beim PESQ-C ein Trend zu einer verringerten Anzahl an Tagen mit einem oder mehr EoE-Anzeichen sowie zu einer erhöhten Anzahl an symptomfreien Tagen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei Dupilumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo. Auch der PESQ-P zeigt einen numerischen Trend zu einer erhöhten Anzahl an symptomfreien Tagen nach 16-wöchiger Dupilumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten Dupilumabs bei der durch die unmittelbar an der Pflege und Versorgung beteiligten Personen bewerteten Veränderung der EoE-Symptomatik (GIC-C) sowie Trends zu einer Verbesserung der anhand des GIS gemessenen Symptom-schwere.

Zu den häufigsten EoE-Symptomen bei Kindern zählt die Nahrungsverweigerung. Die stark verringerte Nahrungsaufnahme kann bei einem Teil der Kleinkinder mit EoE zu Gedeihstörungen führen. Aus diesem Grund wurde auch die Veränderung des Körpergewichts in der Studie EE-1877 untersucht. Hier zeigt sich sowohl beim Körpergewicht als auch beim Body-Mass-Index (BMI) eine numerische Verbesserung nach 16-wöchiger Dupilumab-Behandlung im Vergleich zu Placebo

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab zeigten keinen Unterschied gegenüber Placebo. Ergebnisse aus der 36-wöchigen Verlängerungsstudie (Teil B) bestätigen eine langfristige und konstant gute Verträglichkeit von Dupilumab bei einer Behandlungsdauer von insgesamt bis zu 52 Wochen. Das gute Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Dupilumab in dieser Altersgruppe wurden bereits in Studien anderer pädiatrischer Indikationen gezeigt.

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

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die EoE ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Speiseröhre mit einem progredienten Verlauf. Die chronische Entzündung führt bei EoE-Patienten zu morphologischen Veränderungen des Ösophagus, die sich u. a. in endoskopisch sichtbaren Merkmalen wie weißlichen Exsudaten, longitudinalen Furchen, Ringbildung, Verengungen (Stenosen) bis hin zu hochgradigen Einengungen (Strikturen) der Speiseröhre, einer verletzlichen Ösophagismukosa sowie einer ödembedingten reduzierten Sichtbarkeit der Blutgefäße oder blass wirkender Schleimhaut manifestieren. Die häufigsten Symptome bei Säuglingen und Kleinkindern sind Erbrechen, Übelkeit und Nahrungsverweigerung bis hin zu Gedeihstörungen. Mit Fortschreiten der EoE kommt es auch bei Kindern zu den bei Jugendlichen und Erwachsenen typischen Symptomen der Schluckbeschwerden (Dysphagie), dem Steckenbleiben von Nahrung (Bolusimpaktion), dem Zurückfließen des Speisebreis (Regurgitation) sowie Sodbrennen und Brustschmerzen. Das initial inflammatorische Krankheitsbild der EoE geht in einen fibrostenosierenden Verlauf mit histologischen und morphologischen Veränderungen der Speiseröhre über, wodurch sich das Risiko für Bolusimpaktionen erhöht.

Die EoE-bedingte Veränderung der Nahrungsaufnahme führt dazu, dass Patienten bestimmte Nahrungsmittel wie Milch, Eier, Soja, Nüsse und Meeresfrüchte vermeiden und flüssige oder pürierte Nahrung bevorzugen. Betroffene entwickeln Strategien, um das Steckenbleiben von Nahrung zu verhindern bzw. steckengebliebene Nahrung zu lösen. Dazu zählen vermehrtes Trinken und Kauen, kleinere Bisse, Husten bis hin zu Würgen und Erbrechen. Dadurch wird die Einnahme von Mahlzeiten als unangenehm empfunden und dauert länger als bei Gesunden. Infolgedessen ist der Alltag der Patienten stark beeinträchtigt. Bei Kindern können diese Schwierigkeiten dazu führen, dass sie die Nahrungsaufnahme verweigern, was wiederum zu Gedeihstörungen führen kann. Die Probleme bei der Nahrungsaufnahme führen bei älteren betroffenen Kindern häufig dazu, dass Essen in Gesellschaft gänzlich vermieden wird. In Folge können psychosoziale Einschränkungen auftreten und die mentale Gesundheit der Patienten kann beeinträchtigt werden. Insbesondere ältere Kinder können Depressionen und Angstzustände entwickeln, die mit Schlaf- und Schulproblemen einhergehen und so die Lebensqualität der betroffenen Kinder stark einschränken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben den Patienten sind auch die Menschen im direkten Umfeld durch die Erkrankung beeinträchtigt. Eltern und Angehörige können unter verstärktem Stress stehen und müssen teilweise ihre Berufstätigkeit aufgeben. Die Eltern und Angehörigen der betroffenen Kinder sorgen sich unter anderem über das Wachstum und die Nahrungsaufnahme ihres Kindes sowie über das mögliche Steckenbleiben von Nahrung im Ösophagus.

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Kinder 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.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Ziel der Induktions- und der Erhaltungstherapie ist die klinische und histologische Remission. Hierzu gehören insbesondere die Verbesserung der Symptome sowie der damit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Die Normalisierung bzw. die Aufrechterhaltung der endoskopischen und histologischen Befunde einschließlich der Reduktion der Eosinophilenzahl im Ösophagusgewebe als Maß für die Typ-2-Inflammation sind ebenfalls von therapeutischer Bedeutung.

Für Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab, d. h. Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, sind alle bisher verfügbaren empfohlenen medikamentösen Therapien bereits ausgeschöpft. Es gibt auch keine sonstigen Therapien (Ösophagusdilatation, Diäten), die die zugrunde liegende systemische Entzündung ursächlich adressieren.

Für die Behandlung der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung kein Arzneimittel zugelassen. Somit ergibt sich für die Patienten ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und zielgerichtete Therapie, die die Symptome und die Lebensqualität von Patienten mit EoE langfristig verbessert und die der Erkrankung zugrunde liegenden Typ-2-Inflammation adressiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Kinder von 1 bis 11 Jahren (Körpergewicht \geq 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
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
K	Kinder von 1 bis 11 Jahren (Körpergewicht \geq 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	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Nicht quantifizierbar	531–589
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
K	Kinder von 1 bis 11 Jahren (Körpergewicht \geq 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 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
K	Kinder von 1 bis 11 Jahren (Körpergewicht ≥ 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	Esomeprazol Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	640,31 €–5.122,51 €
		Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension		2.141,51 €–10.982,12 €
		Budesonid (Jorveza [®]) Schmelztabletten		2.795,90 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Körpergewicht	Dosis
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.