

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 K

*Eosinophile Ösophagitis bei Kindern
von 1 bis 11 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.11.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	88

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 3-1: Übersicht der identifizierten Meta-Analysen zur Prävalenz der EoE.....	26
Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten Meta-Analysen zur Inzidenz der EoE bei Kindern.....	28
Tabelle 3-3: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Inzidenz der EoE bei Kindern in Europa	30
Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der EoE in Abhängigkeit der empfohlenen EoE-Diagnosekriterien	32
Tabelle 3-5: Prognose der Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg in Deutschland für die Jahre 2024 bis 2029.....	33
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet EoE.....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-18: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit EoE.....	68
Tabelle 3-19: Liste der Nebenwirkungen.....	74
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	87

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Rolle der Typ-2-Inflammation bei der Pathogenese der EoE..... 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
B-Zellen	B-Lymphozyten
CCL26	<i>Chemokine (C-C Motif) ligand 26</i>
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DSG1	Desmoglein-1
EoE	Eosinophile Ösophagitis
EoE-HSS	EoE-Histologisches Scoring-System
Eos	Eosinophile
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EREFS	Endoskopischer Referenzscore
EU	Europäische Union
FLG	Flaggelin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (<i>Gastroesophageal reflux disease</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i>
Hpf	Hochauflösendes Gesichtsfeld (<i>high power field</i>)
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
IL	Interleukin
ILC2-Zellen	Inerte lymphoide Zellen vom Typ-2
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
pEER	<i>European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry</i>

Abkürzung	Bedeutung
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPI-REE	<i>PPI-responsive esophageal eosinophilia</i>
SCS	Systemische Corticosteroide
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SNOMED	<i>Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine</i>
TCS	Topische Corticosteroide
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor Beta
Th-Zellen	T-Helferzellen
TSLP	<i>Thymic stromal lymphoprotein</i>
u. a.	Unter anderem
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, lautet:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpen-inhibitoren

Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE erhalten. Als mögliche Komparatoren kommen bei einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) infrage. Eliminations- bzw. Vermeidungsdiäten kommen als alleiniger Komparator nicht infrage, sollten aber weitergeführt werden, falls sie zu einer Symptomreduktion geführt haben. Endoskopische Dilatationen werden nicht als regelhafte Komparatoren angesehen, jedoch sollten sie bei Komplikationen in beiden Studienarmen angeboten werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 13.10.2023 fand unter der Vorgangsnummer 2023-B-210 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt [1].

Im Beratungsgespräch wurde folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpen-inhibitoren

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle wurde die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch herangezogen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-210.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Speiseröhre mit einem progredienten Verlauf [1-3]. 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 Ösophagasmukosa sowie einer ödem bedingten reduzierten Sichtbarkeit der Blutgefäße oder blass wirkender Schleimhaut manifestieren [1]. Die häufigsten Symptome bei Säuglingen und Kleinkindern sind Erbrechen, Übelkeit und Nahrungsverweigerung bis hin zu Gedeihstörungen [4]. 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 [1, 3, 5]. 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 [3, 6].

Die Pathogenese der EoE gilt als multifaktoriell. So können zum einen eine defekte Barrierefunktion des Ösophagusepithels und eine übersteigerte Typ-2-Immunantwort, insbesondere der Zytokine Interleukin (IL-)4, IL-5 und IL-13, zum anderen eine genetische Prädisposition und/oder Umweltfaktoren zur Entstehung der chronischen Entzündung des Ösophagus beitragen [7].

EoE kann Menschen jeden Alters betreffen, wobei das durchschnittliche Alter von Kindern bei Diagnose zwischen 6 und 12 Jahren liegt [4]. Ähnlich wie bei Erwachsenen sind Jungen 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Mädchen [3, 8]. Des Weiteren betrifft EoE häufig Patienten, die bereits von anderen atopischen Erkrankungen, wie atopischer Dermatitis (AD), allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale, betroffen sind [1]. Die Art und der Schweregrad der Symptome variieren zwischen den Patienten sowie in Abhängigkeit des Alters als auch der Krankheitsdauer [9].

Symptomatik

Durch die chronische Entzündung und die strukturelle Veränderung der Speiseröhre leiden EoE-Patienten unter teils schweren ösophagealen Symptomen. Da die Symptomatik bei Kleinkindern oft durch ihre Eltern bzw. betreuende Personen in ihrem direkten Umfeld berichtet werden und diese sich im Krankheitsverlauf verändert, sind die Symptome noch unspezifisch und umfassen insbesondere abdominale Schmerzen, Erbrechen, gastroösophagealer Reflux und Gedeihstörungen [4, 10]. Aus diesem Grund müssen bei der Diagnosestellung auch andere gastroösophageale Erkrankungen wie die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ausgeschlossen werden. Im Allgemeinen kommt es u. a. durch die unspezifischen Symptome bei Kindern zu Verzögerungen bei der Diagnosestellung von bis zu 3,7 Jahren [4, 11].

Besonders bei Säuglingen und Kleinkindern treten überwiegend Übelkeit (~ 65 %) und Gedeihstörungen (~ 62 %), aber auch Nahrungsverweigerung (39 %) und Dysphagie (26 %) auf [11]. Im Laufe der Kindheit und mit Fortschreiten der EoE werden Übelkeit und Wachstumsstörungen seltener, hingegen nehmen Symptome wie Dysphagie und Bolusimpaktionen zu, die mit vermehrten strukturellen Veränderungen der Speiseröhre zusammenhängen [4, 11].

Andauernde Übelkeit sowie Dysphagie erschweren unmittelbar den lebensnotwendigen und den Alltag mitbestimmenden Prozess der Nahrungsaufnahme und beeinträchtigen die betroffenen Patienten damit erheblich in ihrer Lebensqualität [12]. Die Nahrungsverweigerung und die damit stark verringerte Nahrungsaufnahme führt bei einem großen Teil der Kleinkinder mit EoE zu Gedeihstörungen, die nicht nur ein vermindertes körperliches Wachstum, sondern auch einen Entwicklungsrückstand des Gehirns nach sich ziehen können und so das weitere Leben des Kindes stark beeinträchtigen können [13]. Dysphagie und Bolusimpaktionen können eine Erstickungsangst hervorrufen. In schweren Fällen kann es sogar vonnöten sein, die steckengebliebene Nahrung Notfallmedizinisch entfernen zu lassen [14].

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 [15]. Betroffene entwickeln Strategien, um das Steckenbleiben von Nahrung zu verhindern bzw. steckengebliebene Nahrung zu lösen. Dazu zählen vermehrtes Trinken und Kauen, kleinere Bissen, Husten bis hin zu Würgen und Erbrechen [16]. 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 [16-18]. Die Probleme bei der Nahrungsaufnahme führen bei Betroffenen häufig dazu, dass Essen in Gesellschaft gänzlich vermieden wird. In Folge können psychosoziale Einschränkungen auftreten und die mentale Gesundheit der Patienten kann beeinträchtigt werden [1]. Insbesondere ältere Kinder können Depressionen und Angstzustände entwickeln, die mit Schlaf- und Schulproblemen einhergehen und so die Lebensqualität der betroffenen Kinder stark einschränken [1].

Neben den Patienten sind auch die Menschen in deren direkten Umfeld durch die Erkrankung beeinträchtigt. Eltern und Angehörige können unter verstärktem Stress stehen und müssen teilweise ihre Berufstätigkeit aufgeben. Die Eltern und Angehörigen der betroffenen Kinder sorgen sich unter anderem über das Wachstum und die Nahrungsaufnahme ihres Kindes sowie über das mögliche Steckenbleiben von Nahrung im Ösophagus [19, 20].

Pathogenese

Übersteigerte Typ-2-Inflammation

Die EoE ist typischerweise durch eine übersteigerte Typ-2-Inflammation gekennzeichnet (siehe Abbildung 3-1), d. h. [21, 22]:

- die Differenzierung von Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen)
- erhöhte Level von IL-4, IL-5 und IL-13
- erhöhte Anzahl von Eosinophilen in der Ösophagismukosa bis hin zur Eosinophilie, die auch im Blut nachweisbar ist

Durch den Kontakt mit Allergenen, die u. a. mit der Nahrung aufgenommen werden, kommt es zu einer verstärkten Differenzierung und Aktivierung von Th2-Zellen sowie zur verstärkten Aktivierung von inerten lymphoiden Zellen vom Typ-2 (ILC2) [7, 23]. Die aktivierten ILC2-Zellen sekretieren IL-4, das zu einer Differenzierung der Th2-Zellen führt. In Folge werden von den Th2-Zellen vermehrt bestimmte Zytokine sekretiert, darunter IL-4, IL-5 und IL-13.

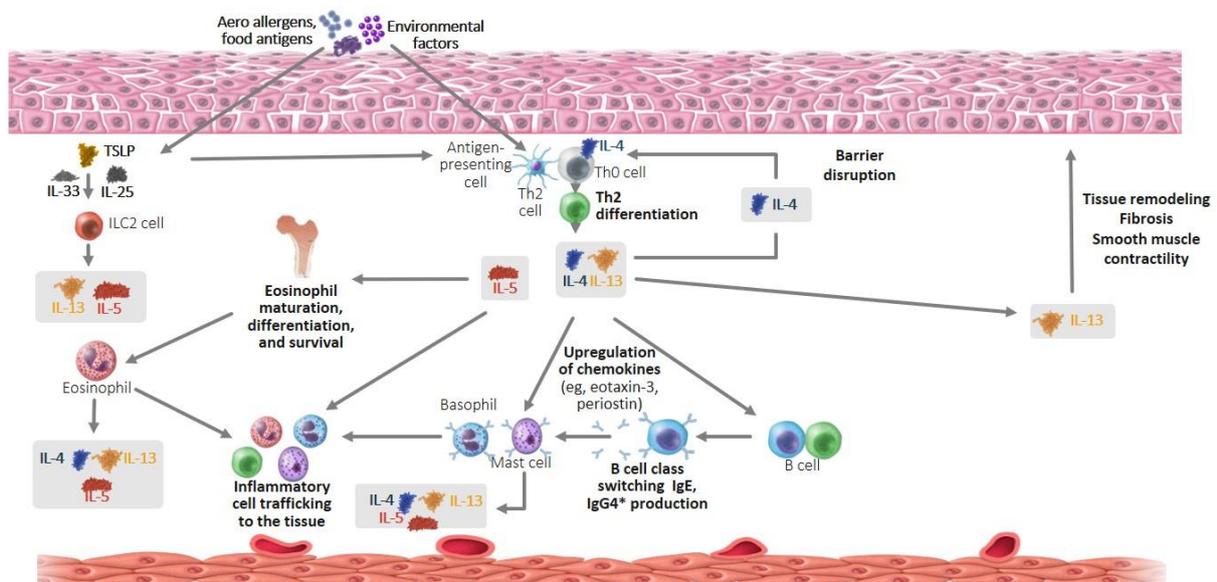


Abbildung 3-1: Rolle der Typ-2-Inflammation bei der Pathogenese der EoE

IgG4: Immunglobulin G4; IgE: Immunglobulin E; IL: Interleukin-; ILC2: Inerte lymphoide Zellen vom Typ-2; Th: T-Helferzelle; TSLP: *Thymic stromal lymphoprotein*. Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, angelehnt an [24-40].

IL-4 verstärkt die Th2-Differenzierung, wodurch eine positive Rückkopplung entsteht, die die IL-4, IL-5 und IL-13-Sekretion weiter antreibt [41]. IL-4 und IL-13 regen die Sekretion des Chemokins Eotaxin-3 an, induzieren die Expression von Adhäsionsmolekülen wie dem *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) aus den Zellen des Ösophagusepithels und rekrutieren so Eosinophile und andere Immunzellen zur Ösophagasmukosa [21, 42, 43]. In Folge kommt es zu einer verstärkten Infiltration der Ösophagasmukosa mit Eosinophilen, T-Zellen, Mastzellen sowie Basophilen, die bei Progression der EoE zu einer gestörten Barrierefunktion, gesteigerter Fibrosierung und zu einem Gewebeumbau des Ösophagusepithels führen [31, 42, 44].

IL-13 reguliert außerdem die Expression verschiedener EoE-assoziiierter Gene, wodurch bei EoE-Patienten u. a. Eotaxin-3 überexprimiert ist und auch in Bezug auf weitere Gene ein verändertes Transkriptom der Ösophagasmukosa nachweisbar ist [45]. So gibt es u. a. zur Diagnose der EoE ein spezifisches Diagnostik-Panel, welches das besondere Transkriptom bei EoE-Patienten untersucht [46]. IL-13 ist weiterhin an einer Becherzellhyperplasie, Kollagenablagerung und Kontraktilität der glatten Muskulatur beteiligt [21].

IL-4 und IL-5 sind ebenfalls an der übersteigerten Typ-2-Inflammation beteiligt: So steigert IL-4 die Produktion von Immunglobulin E (IgE), indem es einen Klassenwechsel von B-Lymphozyten (B-Zellen) herbeiführt [41]. IL-5 ist an der Differenzierung, Aktivierung und dem Überleben der Eosinophilen im Knochenmark sowie an der Infiltration der Ösophagasmukosa durch die Eosinophilen beteiligt [42].

Gestörte Barrierefunktion

Die Ösophagasmukosa besteht aus einem mehrschichtigen, unverhorntem Plattenepithel, das das Gewebe vor dem Eindringen von Pathogenen und Allergenen sowie vor mechanischen und chemischen Verletzungen schützt [7]. Bei EoE-Patienten ist diese Barrierefunktion gestört, was sich u. a. in einem vergrößerten Interzellularraum, Spongiose (interzelluläres Ödem), einem reduzierten transepithelialen Widerstand, Basalzellhyperplasie und einem Verlust der Differenzierung des Ösophagusepithels äußert [7, 21].

Auf zellulärer Ebene führt die erhöhte Konzentration von IL-4 und IL-13 zu einer verminderten Expression von *Tight Junction*-Proteinen und Strukturproteinen wie Filaggrin und Desmoglein-1, wodurch es zu einer erhöhten Permeabilität und zum Verlust der strukturellen Integrität der Epithelzellen kommt [26, 47, 48]. In Folge können vermehrt Allergene in die Ösophagasmukosa eindringen und die Typ-2-Inflammation auslösen bzw. antreiben [21].

Gewebeumbau (Tissue Remodeling)

Ein weiterer Prozess, der maßgeblich zur ösophagealen Dysfunktion beiträgt, ist der für EoE typische Gewebeumbau. Durch die gesteigerte Sekretion von IL-13 und dem transformierenden Wachstumsfaktor-Beta (TGF- β) werden insbesondere zwei Prozesse angestoßen, die zusammen zur Fibrosierung der subepithelialen Wandschicht des Ösophagus beitragen [27]:

1. Differenzierung von ösophagealen Fibroblasten zu Myofibroblasten, die an der Synthese, Ablagerung, Organisation sowie Degradation von extrazellulären Matrix-

Proteinen (u. a. Kollagen, Fibronectin, Tenascin-C und Periostin) beteiligt sind [49] [24].

2. Übergang von Epithel- in Mesenchymzellen, d. h. die Epithelzellen nehmen mesenchymale Eigenschaften an, wie z. B. Kollagenproduktion und Migration [50].

Zusammen mit der chronischen Entzündung des Ösophagus führt die Fibrosierung des Gewebes zu einem Gewebeumbau, der sich in den EoE-typischen endoskopisch sichtbaren Veränderungen wie Ringbildung oder Strikturen äußert [51]. Der Gewebeumbau trägt außerdem maßgeblich zu der Entstehung von Symptomen wie Dysphagie und Bolusimpaktion bei [49].

Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren

Einer Querschnittsstudie zufolge sind Verwandte 1. Grades, insbesondere Söhne erkrankter Väter und Geschwister von EoE-Patienten, häufiger von der Erkrankung betroffen als die durchschnittliche Bevölkerung [9, 52]. So erkranken ca. 2,4 % der Geschwister von EoE-Patienten ebenfalls an EoE, was einer im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung 44-fach höheren Prävalenz entspricht [52].

Bisher wurden 31 genetische Risikofaktoren für EoE identifiziert, darunter das *Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP)*, *Chemokine (C-C Motif) ligand 26 (CCL26)*, *Filaggrin (FLG)* und *Desmoglein-1 (DSG1)* [9, 21]. Die kodierten Proteine stehen entweder in Zusammenhang mit der übersteigerten Typ-2-Inflammation (TSLP, CCL26) oder sind Struktur- bzw. Adhäsionsproteine (FLG und DSG1), die für die Stabilität und Struktur der Epithelschicht und somit für die Aufrechterhaltung der Ösophagusbarriere verantwortlich sind [47].

Auch Umweltfaktoren tragen zur Pathogenese der EoE bei. Bei der Mehrheit der EoE-Patienten (90 %) besteht eine Hypersensitivität gegenüber Nahrungsmittelallergenen wie Milchprotein, Weizen, Soja, Eier, Nüsse und Fische/Schalentiere oder Luftallergene (vor allem Pollen) [42]. Weitere Risikofaktoren sind eine mikrobielle Dysbiose im Ösophagus, die Anwendung von Antibiotika in den ersten Lebensmonaten, Kaiserschnittgeburten sowie weniger Infektionen in der Vergangenheit, insbesondere mit *Helicobacter pylori (H. pylori)*. *H. pylori* aktiviert Typ-1-T-Helferzellen (Th1-Zellen) und inhibiert dadurch die Th2-vermittelte Immunantwort [18, 47, 53].

Zusammenfassend ist die Pathogenese der EoE multifaktoriell. So führt der Kontakt mit Allergenen, insbesondere mit Nahrungsmittelallergenen, zu einer gesteigerten Typ-2-Inflammation, einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen in der Ösophagasmukosa und letztlich zu einer gestörten Barrierefunktion und einem Gewebeumbau des Ösophagusepithels. Genetische Risikofaktoren und Umweltfaktoren wie Infektionen oder Luftallergene tragen ebenfalls zur Pathogenese der EoE bei.

Verlauf und Prognose

EoE ist eine chronische Erkrankung mit einem progredienten Verlauf, bei dem die Krankheitsprogression zu dem bereits beschriebenen Gewebeumbau des Ösophagusepithels führt. Im

Kindesalter weisen die betroffenen Patienten häufig unspezifische Symptome wie Übelkeit, Nahrungsverweigerung, Gedeihstörungen sowie Dysphagie auf [4, 11]. Hierbei zeigen sich bei den Patienten häufig inflammatorisch geprägte endoskopische Befunde, wie weißliche Exsudate, Ödeme und lineare Furchen [54]. Durch eine hohe Diagnoseverzögerung, die bei Kindern bei über 3 Jahren liegen kann, kann der Verlauf der Erkrankung anfangs unerkannt und folglich unbehandelt fortschreiten [11].

Im weiteren Krankheitsverlauf treten fibrotisch-geprägte Merkmale auf, die sich in Form von Ringen und Strikturen der Ösophagasmukosa äußern. Diese fibrotisch geprägten Veränderungen führen u. a. zum Steckenbleiben der Nahrung im Ösophagus. Durch die gesteigerte Kontraktilität der glatten Muskulatur sowie der entwickelten Becherzellhyperplasie kommt es zu einer, mit dem Alter stetig zunehmenden, Intensivierung der Schluckbeschwerden [11, 55]. Je länger die Erkrankung unbehandelt bzw. unkontrolliert fortschreitet, desto höher ist das Risiko der Strikturbildung, die zu einer dauerhaften Funktionseinschränkung des Ösophagus führen kann [54, 56]. Neben den endoskopisch sichtbaren Veränderungen bleiben auch die hohe Anzahl der Eosinophilen und die daraus resultierende Entzündung der Ösophagasmukosa sowie die Symptome Dysphagie und Bolusimpaktion bei unbehandelter bzw. unkontrollierter Erkrankung bestehen [54, 57]. Bei behandelten Patienten treten die Beschwerden nach Absetzen der Therapie häufig erneut auf [3].

Frühzeitige Diagnose und Behandlung der EoE schon im Kindesalter kann zu einer deutlich verbesserten Symptomatik der Patienten als junge Erwachsene führen [11]. Da sich der Krankheitsverlauf jedoch individuell unterscheidet, ist die Langzeitprognose der EoE oft unklar.

Komorbiditäten und Komplikationen

Die EoE tritt bei bis zu 60 % der Kinder gemeinsam mit anderen Erkrankungen auf, denen eine übersteigerte Typ-2-Inflammation zugrunde liegt [58, 59]. Dazu gehören insbesondere eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie bei 76 % der Kinder mit EoE, AD (61 %) sowie allergische Rhinitis (61 %) und Asthma bronchiale bei 48 % der Kinder mit EoE [59, 60]. Weitere häufige Komorbiditäten sind allergische Konjunktivitis, Urtikaria, Sinusitis sowie Pneumonie. EoE steht zudem am Ende des sogenannten „atopischen Marsches“, bei dem AD, IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien und Asthma bronchiale zeitlich vor EoE auftreten [61].

Außerdem kann in Patienten zeitgleich zur EoE eine GERD vorliegen, die sich insbesondere in Symptomen wie Übelkeit, Sodbrennen und Regurgitation äußert [62]. Pathophysiologisch führt GERD zu einer gestörten Barrierefunktion des Ösophagusepithels, wodurch die Permeabilität für Allergene verstärkt und die Entstehung der EoE begünstigt wird [47, 58]. Die Pathomechanismen der EoE und GERD können interagieren, aber auch ohne Interaktion zeitgleich bestehen [3, 47, 58]. Besonders bei Kleinkindern überlappen die Symptome der EoE und GERD, was bei der Diagnosestellung auf Basis von klinischen und histologischen Daten bedacht werden muss [59, 63].

Komplikationen der EoE sind insbesondere Bolusimpaktion, Strikturen, Ösophagusmotilitätsstörungen, Aspirationen, Perforation oder spontane Ruptur des Ösophagus (Boerhaave-Syndrom), vermehrte bakterielle Infektionen des Ösophagus sowie spontan auftretende ösophageale Pilzinfektionen [59, 64].

Diagnose und Einteilung nach Schweregraden

Laut deutscher S2k-Leitlinie erfolgt die Diagnose der EoE anhand der klinischen Symptome und der endoskopischen und histologischen Befunde [1, 58].

Somit umfassen die Diagnosekriterien:

- das Auftreten klinischer Symptome (z. B. Dysphagie, Bolusimpaktion)
- endoskopischer Befund (z. B. weißliche Exsudate, longitudinale Furchen, Ringbildung, Strikturen, Ödeme)
- histologischer Befund (≥ 15 Eosinophile (eos)/hochauflösendem Gesichtsfeld (hpf))

Für die histologische Untersuchung sollten mindestens 6 Biopsien aus mindestens 2 unterschiedlichen, möglichst endoskopisch auffälligen Bereichen des Ösophagus entnommen werden, um die Diagnose auch bei ungleichmäßig verteilter Entzündung des Ösophagus zu gewährleisten [1, 3, 58]. Weitere histologische Auffälligkeiten wie Mikroabszesse, eine Lokalisation der Eosinophilen an der Ösophagasmukosa, Basalzonenhyperplasie, vergrößerte Interzellularräume, Spongiose sowie Fibrose der Lamina propria können ebenfalls auf eine EoE-Erkrankung hindeuten [3, 58].

Im Rahmen der Diagnose sollten andere Erkrankungen, die eine Eosinophilie des Ösophagus hervorrufen bzw. begünstigen können, von der EoE abgegrenzt werden. Hierzu zählen: Achalasie, Morbus Crohn, eosinophile Gastroenteritis, Infektionen, Hypersensitivitäten gegenüber Medikamenten, Vaskulitiden, Pemphigoid, Bindegewebserkrankungen sowie die Graft-vs.-Host-Erkrankung [1, 3, 18]. Aufgrund überschneidender Symptomatik im Besonderen bei Kleinkindern ist außerdem eine Differenzialdiagnose zu GERD notwendig [18]. Aus diesem Grund ist es wichtig, die EoE-Diagnose nicht nur an einem Kriterium festzumachen, sondern alle Kriterien als Bausteine der Diagnose zu betrachten [1].

Einteilung nach Schweregraden

Die Bewertung von Ausmaß und Schweregrad der EoE erfolgt z. B. mittels Endoskopischem Referenzscore (EREFS) und EoE-Histologischem Scoring-System (EoE-HSS) [1].

EoE-EREFS

Mittels EoE-EREFS kann das Auftreten und der Schweregrad endoskopisch sichtbarer Merkmale beurteilt werden. Bewertet wird das Vorhandensein bzw. der Schweregrad folgender Merkmale, die in Major- und Minorbefunde unterteilt werden [1, 65]:

Majorbefunde:

- Ödeme (nicht vorhanden, vorhanden)

- Ringe (nicht vorhanden, gering, moderat, schwer)
- Exsudate (nicht vorhanden, mild, schwer)
- Furchen (nicht vorhanden, vorhanden)
- Strikturen (nicht vorhanden, vorhanden)

Minorbefunde:

- Krepppapierzeichen (nicht vorhanden, vorhanden)

Aus den Bewertungen der einzelnen Merkmale wird ein Gesamtscore von 0 bis 9 Punkten je bewerteter Region gebildet.

EoE-HSS

Die Einteilung nach histologischen Befunden erfolgt mittels EoE-HSS [3]. Durch das EoE-HSS wird eine Bestimmung der Krankheitsaktivität ermöglicht. Laut der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) muss deren Einsatz außerhalb von klinischen Studien jedoch erst noch evaluiert werden [1]. Das EoE-HSS umfasst 8 Merkmale [58, 66]:

- eosinophile Mikroabszesse,
- Basalzonenhyperplasie,
- Eosinophilendichte,
- Eosinophile in oberflächlichen Epithelschichten,
- erweiterter Interzellularraum,
- Änderung der epithelialen Oberfläche,
- Dyskeratotische Epithelzellen und
- Fibrose der Lamina propria [58, 66].

Ausmaß und Schweregrad jedes Merkmals werden auf einer 4-Punkte-Skala (0 = normaler Befund bis 3 = maximale Veränderung) mit einem maximalem Gesamtscore von 24 Punkten bewertet.

Therapie der EoE

Ziel der Behandlung der EoE ist eine Reduktion der Symptome, eine damit verbundene Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine Kontrolle der Ösophagus-

inflammation [56]. Die deutsche S2k-Leitlinie definiert zudem die klinische und histologische Remission anhand einer Induktions- und Erhaltungstherapie als Ziel der EoE-Behandlung [1].

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gab es keine zugelassene zielgerichtete Therapie im Anwendungsgebiet. Laut der deutschen S2k-Leitlinie kommen PPI, TCS und Diäten zur Therapie der EoE bei Kindern infrage [1]. Als Induktionstherapie wird der Einsatz von hochdosierten PPI empfohlen, da diese eine leicht anwendbare und nebenwirkungsarme Therapieoption darstellen. Auch eine Elementardiät kann angewandt werden. TCS werden primär bei Vorliegen von Strikturen empfohlen. Bei Erreichen einer klinischen und histologischen Remission können diese Therapien über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden. Sollte keine Remission auftreten, sollte ein Therapiewechsel in Betracht gezogen werden [1].

Falls unter PPI, TCS oder Diäten und auch nach einem Therapiewechsel keine Remission eintritt, können Elementardiäten in Betracht gezogen werden. Diese sind zwar effektiv, führen aber häufig zu Adhärenzproblemen, wodurch sie sich nicht zur langfristigen Anwendung eignen [1].

Die Limitationen der bisher verfügbaren Therapien werden in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Dupilumab ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet: 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 [67-69]. Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die EoE ist eine chronische und progrediente Erkrankung, in deren Verlauf sich symptomatische Phasen mit Phasen der Remission abwechseln. Im Krankheitsverlauf treten teils irreversible Schädigungen des Ösophagus auf [56, 64]. Das Ziel der Behandlung ist das Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Krankheitskontrolle bis hin zur Remission. Hierzu gehören insbesondere [56, 70, 71]:

- 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 und
- die Vermeidung endoskopischer Untersuchungen und damit verbundener Komplikationen.

Im Folgenden werden die bisher verfügbaren Therapieoptionen sowie ihre Limitationen beschrieben.

Limitationen von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Die initiale Therapie mit PPI führt lediglich bei 26 % der Kinder mit EoE zu einer klinischen und histologischen Remission, definiert als Symptomverbesserung und < 15 eos/hpf [4]. Die erfolgreich behandelten Kinder bleiben dann oft auch nach Dosisreduktion in Remission. Ob dieser Effekt durch eine längerfristig fortgesetzte Therapie aufrechterhalten werden kann, ist aufgrund fehlender Langzeitstudien fraglich [3]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass hochdosierte PPI bei EoE mit Stenosen eine geringere Wirksamkeit bei der Induktion und Erhaltung der histologischen Remission aufweisen [72]. Aus diesem Grund empfiehlt die DGVS in der S2k-Leitlinie den primären Einsatz von hochdosierten PPI nur bei EoE ohne Stenosen [1]. Daten zur Gabe von PPI bei Kindern deuten auf ein erhöhtes Risiko von Infektionen des Respirations- und Gastrointestinaltrakts, Knochenbrüche und Hypomagnesiämie hin [73, 74]. PPI werden von der S2k-Leitlinie der DGVS als Therapieoption aufgeführt, sind jedoch zur Behandlung der EoE nicht zugelassen.

Limitationen von topischen Corticosteroiden (TCS)

Bei Kindern ist die Therapie mit TCS primär bei Stenosen oder Versagen der PPI-Therapie empfohlen [1]. Bei 71 % der PPI-Non-Responder führte der Einsatz von TCS zu einer symptomatischen Remission, jedoch kam es bei nur 59 % auch zu einer histologischen Remission [4]. Wie auch bei PPI ist aufgrund fehlender Langzeitstudien fraglich, ob dieser Effekt langfristig aufrecht erhalten werden kann [1]. TCS werden zwar gut toleriert und führen zu einer hohen Therapieadhärenz, sie gehen aber auch mit starken Nebenwirkungen wie Nebenniereninsuffizienz bis hin zur Nebennierensuppression einher. Diese können den Knochenstoffwechsel und das Körperlängenwachstum beeinträchtigen [1, 3]. Aus diesem Grund sind TCS nicht als Langzeittherapie geeignet. Nach Erreichen der histologischen Remission ist eine Dosisreduktion induziert. TCS sind zur Behandlung der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht zugelassen.

Limitationen von systemischen Corticosteroiden (SCS)

SCS sind als Kurzzeittherapie der EoE effektiv, können jedoch auch schon bei kurzer Gabe zu Nebenwirkungen wie Erbrechen, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen sowie zu einer Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse führen, die in Wachstumsstörungen der Kinder enden kann [3, 75]. Aus diesem Grund eignen sich SCS nicht als Dauermedikation und werden von den Leitlinien nicht empfohlen [1, 3, 76]. Hinzukommt, dass sie ebenfalls nicht zur Behandlung der EoE bei Kindern zugelassen sind.

Limitationen von Diäten

Zur Vermeidung der auslösenden Nahrungsmittelallergene kommen für Kinder mit EoE empirische Eliminationsdiäten, Elementardiäten oder eine individualisierte allergietestbasierte Diät in Betracht [1].

Empirische Eliminationsdiät

Die empirische Eliminationsdiät („6-food“-Eliminationsdiät) beruht auf der Vermeidung der 6 häufigsten Nahrungsmittelallergene: Weizen, Eier, Kuhmilch, Soja, Nüsse und Fisch/Meeresfrüchte [3]. Eine histologische Remission tritt bei 73 % der Kinder nach „6-food“-Eliminationsdiät ein. Sobald diese eintritt, werden die Nahrungsmittel schrittweise wieder eingeführt, um so das EoE-auslösende Allergen zu identifizieren, was allerdings nur selten zum Erfolg führt [1, 77]. Zur Erfolgskontrolle sind engmaschige endoskopische Untersuchungen samt Biopsien notwendig [78]. Sowohl der Verzicht auf Lebensmittel als auch die häufigen, mitunter unangenehmen oder sogar schmerzhaften Endoskopien und Biopsien beeinträchtigen die Lebensqualität der betroffenen Kinder und schränken sie in ihrem Alltag stark ein [79]. Gleichzeitig ist eine hohe Adhärenz Voraussetzung für einen Erfolg der Therapie.

Allergietestbasierte Diät

Die Auslösung der EoE ist meist durch 1 bis 3 Nahrungsmittelallergene bedingt, die einzeln und in Kombination oft schwer zu bestimmen sind [1]. Da es jedoch bei Elementar- und Eliminationsdiäten zu großen Adhärenzproblemen kommen kann, besteht bei Kindern und Jugendlichen die Möglichkeit eine individualisierte allergietestbasierte Eliminationsdiät durchzuführen. Durch Auswahl der Nahrungsmittelallergene basierend auf Pricktests mit den 6 häufigsten Allergenen konnte bei 48 % der Kinder eine histologische Remission erreicht werden [16]. Bei einer breiteren Testung von 23 Allergenen erreichten 72 % der behandelten Kinder eine histologische Remission [80]. Jedoch erfordern auch allergietestbasierte Diäten eine regelmäßige Kontrolle anhand von häufigen, unangenehmen und teils schmerzhaften Endoskopien und Biopsien, welche die Lebensqualität der Kinder stark einschränken [79]. Ähnlich wie bei anderen Diäten ist auch hier eine hohe und langfristige Adhärenz Voraussetzung für den Therapieerfolg.

Elementardiät

Elementardiäten basieren auf dem völligen Verzicht auf feste Nahrung unter Zufuhr aminosäurebasierter Formullösungen. Der Verzicht auf gewohnte Mahlzeiten und der teils unangenehme Geschmack der Formullösungen schränken die betroffenen Kinder erheblich ein und gehen besonders mit einer schlechten Akzeptanz und Adhärenz einher [1]. So müssen bis zu 80 % der Kinder auf einer Elementardiät mithilfe einer nasogastralen Sonde ernährt werden. Dies geht nicht nur mit erhöhten Behandlungskosten einher, sondern kann bei sehr jungen Kindern auch zu einer schlecht entwickelten Gesichtsmuskulatur und Geschmacksprägung führen [1, 81]. Zudem kann die Wiedereinführung von Nahrungsmitteln nach Ende der Therapie zu neuen IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien führen [79]. Daher stellen Elementardiäten nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Säuglingen und Kleinkindern mit Gedeihstörungen aufgrund der EoE eine Therapieoption dar [3, 15].

Limitationen endoskopischer Dilatationen

Mithilfe endoskopischer Ösophagusdilatation wird die durch den Gewebeumbau eingeschränkte Dehnbarkeit des Ösophagus mechanisch behandelt. Die zugrundeliegende Inflammation des Ösophagus wird von dem Eingriff nicht adressiert [9]. Eine Ösophagusdilatation wird daher lediglich als Notfalltherapie bei vorhandener Dysphagie oder Bolusimpaktion, die im weiter fortgeschrittenen Verlauf der EoE auftreten, oder zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie empfohlen. Zudem ist jede endoskopische Dilatation ein invasiver Eingriff, der mit teils schweren Komplikationen wie Perforationen des Ösophagus, Brustschmerzen, Rissen in der Ösophagasmukosa sowie Blutungen einhergehen kann [58].

Dupilumab adressiert den therapeutischen Bedarf von Kindern mit EoE

Für Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab, d. h. Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie (PPI und TCS) unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, sind alle bisher verfügbaren empfohlenen medikamentösen Therapien bereits ausgeschöpft. Hinzukommt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher kein Arzneimittel zugelassen ist. Es gibt auch keine sonstigen Therapien (Ösophagusdilatation, Diäten), die die zugrundeliegende systemische Entzündung adressieren. Somit ergibt sich für die Patienten ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und zielgerichtete Therapie, die die Symptome und die Lebensqualität von Patienten mit EoE langfristig verbessert und die der Erkrankung zugrundeliegende systemische Typ-2-Inflammation adressiert.

Dupilumab 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. Mit der Zulassungserweiterung am 05.11.2024 ist Dupilumab die erste zielgerichtete und systemische Therapieoption zur langfristigen Behandlung der EoE bei Kindern.

Dupilumab wirkt zielgerichtet auf die systemische Typ-2-Inflammation und adressiert dadurch effektiv das gesamte Spektrum der klinischen Manifestationen der EoE. In der zulassungsbegründenden Phase-III-Studie EE-1774 bei Erwachsenen und Jugendlichen zeigte sich eine Verbesserung häufiger, belastender und mitunter schwerer Symptome der EoE. Dazu zählen insbesondere Dysphagie, aber auch Brustschmerzen, ein brennendes Gefühl in der Brust, Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt und Erbrechen. Die verbesserte Symptomatik spiegelt sich in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Patienten sowie in verbesserten endoskopischen und histologischen Befunden wider.

Die zulassungsbegründende Phase-III-Studie EE-1877, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab zur Behandlung der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren untersucht, konnte in beiden Studienteilen sowohl das gute Sicherheitsprofil als auch die Wirksamkeit der Behandlung auf die zugrunde liegende Typ-2-Inflammation und deren histologischen Manifestationen über 52 Wochen hinweg bestätigen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der EoE

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der EoE ist altersgruppenübergreifend limitiert. Bundesweite epidemiologische Kennzahlen für EoE liegen nicht vor. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde daher eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6), um geeignete Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg zu identifizieren. Ein analoges Vorgehen wurde auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab in der Indikation EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren bei einem Körpergewicht von mindestens 40 kg herangezogen und wurde seitens des G-BA berücksichtigt [82].

Im folgenden Abschnitt 3.2.3 werden zunächst die identifizierten Quellen beschrieben. Anhand der relevanten Publikationen werden anschließend Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren gemacht sowie eine Prognose zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den kommenden 5 Jahren getroffen. Anschließend wird in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet anhand der recherchierten Prävalenz der EoE sowie weiterer identifizierter Quellen hergeleitet.

Prävalenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren in Deutschland

Angaben zur Prävalenz der EoE liegen aus den Meta-Analysen von Hahn et al., Navarro et al. und Arias et al. sowie aktuellen populationsbasierten Studien vor [8, 83, 84]. Im Folgenden werden zunächst die identifizierten Meta-Analysen betrachtet, die Angaben zur gepoolten Gesamtprävalenz der EoE bei Kindern machen (siehe Tabelle 3-1).

Meta-Analysen

Hahn et al. 2023

Die Meta-Analyse von Hahn et al. aus dem Jahr 2023 basierte auf einer systematischen Literaturrecherche und berücksichtigt die im Jahr 2017 aktualisierten Diagnosekriterien der EoE [8]. In der Meta-Analyse war EoE definiert durch das Vorliegen von Symptomen ösophagealer Dysfunktion, einer Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagus-

biopsien und der Bewertung von nicht-EoE-Erkrankungen, die eine ösophageale Eosinophilie verursachen oder potenziell dazu beitragen können [8]. Es wurden insgesamt 20 Studien aus Nordamerika (5), Europa (11), Südamerika sowie Ozeanien und Asien (4) für die Berechnung der Prävalenz der EoE eingeschlossen, von denen 10 Studien spezifische Angaben zu Kindern enthielten.

Die Autoren gaben eine gepoolte Gesamtprävalenz der EoE bei Kindern (unter 18 Jahren) von **32,9/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 22,7; 43,1) an. Es lagen keine gesonderten geografischen Analysen der Prävalenz von EoE bei Kindern vor.

Navarro et al. 2019

Die Meta-Analyse von Navarro et al. aus dem Jahr 2019 basiert auf einer systematischen Literaturrecherche und ist eine Aktualisierung der unten beschriebenen Arbeit von Arias et al. aus dem Jahr 2016. EoE war definiert als Symptome ösophagealer Dysfunktion und Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien [84]. Es wurden 27 Studien aus Nordamerika (13 Studien), Europa (9 Studien), Australien und Südamerika mit Angaben zur Prävalenz eingeschlossen, von denen 14 Studien spezifische Angaben zur Prävalenz bei Kindern (unter 16 Jahren) enthielten.

Die gepoolte Gesamtprävalenz bei Kindern (unter 16 Jahren) lag bei **34,4/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 22,3; 49,2). Die Autoren gaben an, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Prävalenzen der USA (38,3/100.000; 95 %-KI: 23,7; 56,4) und Europa (41,0/100.000; 95 %-KI: 3,2; 121,1) vorlagen. Die Meta-Analyse von Navarro et al. wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Dupilumab in der Indikation EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren bei einem Körpergewicht von mindestens 40 kg herangezogen und wurde seitens des G-BA berücksichtigt [82].

Arias et al. 2016

In der Meta-Analyse von Arias et al. aus dem Jahr 2016 war EoE definiert als Symptome ösophagealer Dysfunktion und Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien [83]. Es wurden 13 Studien mit Angaben zur Prävalenz der EoE eingeschlossen, davon 7 Studien aus Nordamerika, 5 Studien aus Europa und 1 Studie aus Australien. Davon enthielten 7 Studien spezifische Angaben zur Prävalenz bei Kindern, wobei das Alter der Kinder nicht genauer definiert war.

Die gepoolte Gesamtprävalenz der EoE bei Kindern betrug **19,1/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 7,9; 35,2). Es lagen keine gesonderten geografischen Analysen der Prävalenz von EoE bei Kindern vor.

Tabelle 3-1: Übersicht der identifizierten Meta-Analysen zur Prävalenz der EoE

Quelle	Anzahl Studien	Studienort (Anzahl Studien)	Studientyp	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenz (1/100.000) [95 %-KI]
Hahn et al. 2023 [8]	<u>Gesamt:</u> 20 Studien <u>Erwachsene:</u> 5 Studien <u>Kinder < 18 Jahre:</u> 10 Studien	Nordamerika (5) Europa (11)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 12/2022	Erwachsene und Kinder	<u>Gesamt:</u> 40,0 [31,1; 49,0] <u>Erwachsene:</u> 53,0 [22,0; 84,0] <u>Kinder < 18 Jahre:</u> 32,9 [22,7; 43,1]
Navarro et al. 2019 [84]	<u>Gesamt:</u> 24 Studien <u>Erwachsene:</u> 9 Studien <u>Kinder < 16 Jahre:</u> 14 Studien	Nordamerika (13) Europa (9) Australien (k. A.) Südamerika (k. A.)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 09/2018	Erwachsene und Kinder	<u>Gesamt:</u> 34,2 [23,1; 47,5] <u>Erwachsene:</u> 42,2 [31,1; 55,0] <u>Kinder < 16 Jahre:</u> 34,4 [22,3; 49,2]
Arias et al. 2016 [83]	<u>Gesamt:</u> 13 Studien <u>Erwachsene:</u> 4 Studien <u>Kinder^a:</u> 7 Studien	Nordamerika (7) Europa (5) Australien (1)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 12/2014	Erwachsene und Kinder ^a	<u>Gesamt:</u> 22,7 [12,4; 36,0] <u>Erwachsene:</u> 32,5 [12,4; 62,2] <u>Kinder^a:</u> 19,1 [7,9; 35,2]
a: Keine näheren Angaben zum Alter der Patienten in der Studie bzw. den in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien. KI: Konfidenzintervall; SLR: Systematische Literaturrecherche						

Aktuelle Originalarbeiten zur Prävalenz von EoE bei Kindern in Europa*Allin et al. 2022*

In der retrospektiven Registerstudie von Allin et al., durchgeführt in Dänemark, wurden zwischen 2008 und 2018 2.749 Patienten, davon 218 Kinder unter 18 Jahren, eingeschlossen [85]. EoE wurde anhand der 2017 festgelegten Kriterien definiert. Die Prävalenz bei Kindern ist mit der Zeit angestiegen und lag im Jahr 2018 bei **18,7/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 16,5; 21,1).

Auf die Darstellung weiterer Originalarbeiten wird verzichtet, da diese zwar Kinder in ihre Studienpopulationen aufgenommen, jedoch nur die Gesamtpopulation ausgewertet haben. Aus diesem Grund liegen keine gesonderten Prävalenzdaten für Kinder vor.

Fazit zur Prävalenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren in Deutschland

Spezifische Quellen zur Prävalenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren in Deutschland wurden in der orientierenden Recherche nicht identifiziert. Da es sich bei EoE um eine seltene Erkrankung handelt, ist die Datenlage zur Prävalenz der EoE insgesamt limitiert. Hinzu kommt, dass durchgeführte Studien selten auf Kinder fokussiert sind [86]. Die Vergleichbarkeit der Studien mit unterschiedlichen Erhebungszeiträumen wird durch die Weiterentwicklung der EoE-Diagnosekriterien erschwert, wie beispielsweise dem Einschluss von *PPI-responsive esophageal eosinophilia* (PPI-REE) in die Definition der EoE ab 2017 [58].

Unsicherheiten bestehen außerdem hinsichtlich der Prävalenz in der für das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab relevanten Altersgruppe. Verfügbare Prävalenzdaten liegen meist nur für die Gesamtpopulation von Kindern unter 18 Jahren, im Fall von Navarro et al. für Kinder unter 16 Jahren, vor [84]. Studien suggerieren einen Anstieg der EoE-Prävalenz mit dem Alter eines Kindes, wobei Kinder über 10 Jahren eine höhere Prävalenz aufweisen [87, 88]. Daher wird die Prävalenz für die relevante Population im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder von 1 bis 11 Jahren) möglicherweise überschätzt.

Die neusten Angaben zur Prävalenz bei Kindern stammen aus der Meta-Analyse von Hahn et al., in der auch die 2017 neu definierten EoE-Diagnosekriterien berücksichtigt sowie Studien aus Europa eingeschlossen wurden [8]. Infolgedessen erscheinen diese Angaben plausibel für die Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Gesamtschau wird für die Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 basierend auf der Meta-Analyse von Hahn et al. eine Gesamtprävalenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren von **32,9/100.000 Einwohnern** (95 % KI: 22,7; 43,1) angenommen [8].

Inzidenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren in Deutschland

Angaben zur Anzahl der Patienten, die jährlich neu an EoE erkranken, liegen aus den Meta-Analysen- von Hahn et al., Navarro et al. und Arias et al. [8, 83, 84] sowie aktuellen populationsbasierten Studien vor. Die Studiencharakteristika sowie die Ergebnisse zur Inzidenz der EoE sind in Tabelle 3-2 (Meta-Analysen) und Tabelle 3-3 (Originalpublikationen) zusammengefasst und werden im folgenden Abschnitt erläutert.

Meta-Analysen

Hahn et al. 2023

In der bereits beschriebenen Meta-Analyse von Hahn et al. aus dem Jahr 2023 wurden insgesamt 27 Studien zur Inzidenz eingeschlossen, von denen 18 Studien spezifische Daten zu Kindern beinhalteten [8]. Die Meta-Analyse umfasst Studien aus Nordamerika (8), Europa (17) und Ozeanien (2). Die Autoren gaben eine gepoolte Gesamtinzidenz der EoE bei Kindern (unter

18 Jahren) von **5,0/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 3,9; 6,0) an. Es lagen keine gesonderten geografischen Analysen der Inzidenz von EoE bei Kindern vor.

Navarro et al. 2019

In die Meta-Analyse von Navarro et al. aus dem Jahr 2019 wurden insgesamt 10 Studien zur Inzidenz von EoE bei Kindern unter 16 Jahren eingeschlossen [84]. Die angegebene Gesamtinzidenz bei Kindern lag bei **6,6/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 3,0; 11,7). Zwar war die Inzidenz in Nordamerika numerisch höher als in Europa, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Arias et al. 2016

Die Meta-Analyse von Arias et al. aus dem Jahr 2016 umfasst 6 Studien zur Inzidenz der EoE bei Kindern, wobei keine näheren Angaben zum Alter der Kinder gemacht wurden [83]. Die gepoolte Gesamtinzidenz bei Kindern lag bei **5,1/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 1,5; 10,9). Es lagen keine gesonderten geografischen Analysen der Inzidenz von EoE bei Kindern vor.

Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten Meta-Analysen zur Inzidenz der EoE bei Kindern

Quelle	Anzahl Studien	Studienort (Anzahl Studien)	Studientyp	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Inzidenz (1/100.000) [95 %-KI]
Hahn et al. 2023 [8]	<u>Gesamt:</u> 27 Studien <u>Erwachsene:</u> 9 Studien <u>Kinder < 18 Jahre:</u> 18 Studien	Nordamerika (8) Europa (17) Ozeanien (2)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 12/2022	Erwachsene und Kinder	<u>Gesamt:</u> 5,3 [4,0; 6,6] <u>Erwachsene:</u> 7,2 [4,8; 9,6] <u>Kinder < 18 Jahre:</u> 5,0 [3,9; 6,0]
Navarro et al. 2019 [84]	<u>Gesamt:</u> 18 Studien <u>Erwachsene:</u> 5 Studien <u>Kinder < 16 Jahre:</u> 10 Studien	Nordamerika (8) Europa (9) Südamerika (1)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 09/2018	Erwachsene und Kinder	<u>Gesamt:</u> 4,4 [2,8; 6,4] <u>Erwachsene:</u> 7,7 [1,8; 17,8] <u>Kinder < 16 Jahre:</u> 6,6 [3,0; 11,7]
Arias et al. 2016 [83]	<u>Gesamt:</u> 12 Studien <u>Erwachsene:</u> 4 Studien	Nordamerika (7) Europa (5)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 12/2014	Erwachsene und Kinder ^a	<u>Gesamt:</u> 3,7 [1,7; 6,5] <u>Erwachsene:</u>

Quelle	Anzahl Studien	Studienort (Anzahl Studien)	Studientyp	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Inzidenz (1/100.000) [95 %-KI]
	<u>Kinder^a</u> : 6 Studien					7,0 [1,0; 18,3] <u>Kinder^a</u> : 5,1 [1,5; 10,9]
a: Keine näheren Angaben zum Alter der Patienten in der Studie bzw. den in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien. KI: Konfidenzintervall; SLR: Systematische Literaturrecherche						

Aktuellere Originalarbeiten

Allin et al. 2022

In der bereits beschriebenen retrospektiven Registerstudie von Allin et al. aus dem Jahr 2022 wurde eine Gesamtinzidenz von **4,4/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 3,2; 5,6) bei Kindern unter 18 Jahren in Dänemark im Jahr 2018 angegeben [85]. Ähnlich wie die Prävalenz ist die Inzidenz im Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2018 angestiegen.

Hollaender et al. 2022

In der retrospektiven Registerstudie von Hollaender et al. aus dem Jahr 2022 wurde die Inzidenz der EoE bei Kindern in Norddänemark zwischen 2007 und 2017 untersucht [89]. Es wurden insgesamt 18 Kinder unter 18 Jahren aus der DanEoE-Kohorte, in die EoE-Erkrankungen in Norddänemark aufgenommen werden, eingeschlossen. EoE war definiert als *Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine (SNOMED)*-Kennzeichnung für Ösophagus Mukosa und Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf). Die mediane Inzidenz bei Kindern unter 18 Jahren lag bei **0,9/100.000 Einwohner**. Die Autoren der Studie gaben an, dass die sehr kleine Studienpopulation zu fehlender externer Validität führt.

De Rooij et al. 2020

In die retrospektive, populationsbasierte Studie von de Rooij et al. aus dem Jahr 2021 wurden insgesamt 4.061 Patienten, davon 639 Kinder unter 18 Jahren, mit EoE aus den Niederlanden eingeschlossen [87]. EoE war definiert als Symptome ösophagealer Dysfunktion und Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien, was durch einen Pathologen bestätigt sein musste. Über den Zeitraum von 1995 bis 2019 wurde eine Gesamtinzidenz der EoE von **0,7/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 0,5; 1,1) ermittelt.

La Orden Izquierdo et al. 2021

In die prospektive Querschnittsstudie von La Orden Izquierdo et al. aus dem Jahr 2021 wurden 148 Kinder unter 15 Jahren aus Spanien, bei denen zwischen September 2014 und August 2016 EoE diagnostiziert wurde, eingeschlossen [90]. EoE war definiert als Symptome ösophagealer Dysfunktion und Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien, unabhängig

vom Ansprechen auf den Einsatz von PPI. Die mediane jährliche Inzidenz bei Kindern unter 15 Jahren lag bei **15,2/100.000 Einwohner**.

Warners et al. 2018

Die retrospektive Querschnittsstudie von Warners et al. aus dem Jahr 2018 hatte 365 Kinder mit EoE aus den Niederlanden eingeschlossen [91]. Die Autoren nutzten die zwischen 1996 und 2016 erhobenen Daten des nationalen Zyto- und Histopathologie Netzwerks. EoE war definiert als Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien und einer durch einen Pathologen bestätigten Diagnose. Die Gesamtinzidenz bei Kindern unter 18 Jahren in den Niederlanden lag bei **1,5/100.000 Einwohnern** (95 %-KI: 1,1; 1,9).

Tabelle 3-3: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Inzidenz der EoE bei Kindern in Europa

Quelle	Anzahl EoE-Patienten	Studienort	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Inzidenz (1/100.000) [95 %-KI]
Allin et al. 2022 [85]	<u>Gesamt:</u> 2.749 <u>Kinder:</u> 218	Dänemark	Retrospektive populationsbasierte Studie; Dänisches Patientenregister	2008–2018	Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre)	<u>Kinder 2018</u> 4,4 [3,2; 5,6]
Hollaender et al. 2022 [89]	18	Dänemark	Retrospektive populationsbasierte Studie; Dänische EoE-Datenbank	2007–2017	Kinder (< 18 Jahre)	<u>2007–2017:</u> 0,9 [k. A.]
De Rooij et al. 2020 [87]	<u>Gesamt:</u> 4.061 <u>Kinder:</u> 639	Niederlande	Nationale cyto-/histologische Datenbank	1995–2019	Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre)	<u>Kinder 1995–2019</u> 0,7 [0,5; 1,1]
La Orden Izquierdo et al. 2021 [90]	148	Spanien	Prospektive populationsbasierte Querschnittsstudie (Krankenhausdaten)	09/2014–08/2016	Kinder (< 15 Jahre)	<u>2014–2016:</u> 15,2 [k. A.]
Warners et al. 2018 [91]	<u>Gesamt:</u> 2.161 <u>Kinder:</u> 365	Niederlande	Retrospektive populationsbasierte Querschnittsstudie (Pathologische Datenbank)	1996–2016	Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre)	<u>Kinder 1996–2016</u> 1,5 [1,1; 1,9]

KI: Konfidenzintervall

Fazit zur Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Spezifische Quellen zur Anzahl der Kinder von 1 bis 11 Jahren in Deutschland, die jährlich neu an EoE erkranken, wurden nicht identifiziert. Wie bereits für die Prävalenz beschrieben, ist auch die Evidenz zur Inzidenz der EoE insgesamt limitiert; die Ergebnisse der verfügbaren Studien sind heterogen.

Für die im Anwendungsgebiet von Dupilumab relevante Population der Kinder von 1 bis 11 Jahren wurden keine spezifischen Angaben identifiziert. Für die Prognose der Inzidenz im Anwendungsgebiet wird daher eine Anzahl von **5,0/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 3,9; 6,0) aus der Meta-Analyse von Hahn et al. angenommen [8].

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden der Prävalenz und Inzidenz der EoE

Sowohl die Anzahl der Neuerkrankungen als auch die Prävalenz der EoE variieren laut der recherchierten Studien und unter Berücksichtigung der insgesamt limitierten Datenlage in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechts.

Erwachsene sind häufiger von der Erkrankung betroffen als Jugendliche, und Jugendliche häufiger als Kinder unter 10 Jahre. Ähnlich wie bei Erwachsenen sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen. So zeigte die Studie von Dellon et al. aus Dänemark aus dem Jahr 2015, dass die Prävalenz bei Jungen unter 10 Jahren bei fast 10/100.000 Einwohner lag, wohingegen die Prävalenz bei Mädchen im selben Alter unter 5/100.000 Einwohner lag [88]. Mit einer Prävalenz von fast 15/100.000 Einwohner stieg die Prävalenz bei Jungen im Alter von 10 bis 19 Jahren deutlich an. Ähnliche Ergebnisse fanden de Rooij et al. bei Vergleich der neu-diagnostizierten EoE-Erkrankungen in den Niederlanden in den beiden Altersgruppen [87].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognose Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren

Verlässliche Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und der Inzidenz der EoE in den nächsten 5 Jahren in Deutschland konnten nicht identifiziert werden. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Studien zu epidemiologischen Kennzahlen der EoE zeigt sich jedoch ein Anstieg der jährlich neu mit EoE diagnostizierten Patienten, der sich in einer steigenden Prävalenz widerspiegelt. Diese Entwicklung ist u. a. auf die zunehmende Bekanntheit der Erkrankung und eine daraus resultierende höhere Diagnoserate zurückzuführen [84, 87, 92]. Da die Zahl der EoE-Diagnosen jedoch schneller ansteigt als die Biopsierate, ist von weiteren Faktoren auszugehen, die zu einer Zunahme der Erkrankung in der Bevölkerung führen [92].

Einen Einfluss auf die Fallzahlen hat laut der Meta-Analyse von Hahn et al. aus dem Jahr 2023 die Weiterentwicklung der EoE-Diagnosekriterien [8]. In der Studie wurde u. a. die Prävalenz und Inzidenz der EoE in Abhängigkeit der derzeit geltenden Empfehlungen zur Diagnose der EoE untersucht (siehe Tabelle 3-4). Mit der Einführung erster Konsensus-Empfehlungen und deren Aktualisierung ist zwischen 2007 und 2017 ein Anstieg der Prävalenz und Inzidenz von EoE zu erkennen. Die von Hahn et al. aufgeführten Daten beziehen sich auf die altersklassenübergreifende Gesamtprävalenz und -inzidenz der EoE, spezifische Angaben zu Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren liegen nicht vor.

Tabelle 3-4: Prävalenz und Inzidenz der EoE in Abhängigkeit der empfohlenen EoE-Diagnosekriterien

Zeitraum	Prävalenz ^a (1/100.000 Einwohner) [95 %-KI] ^b	Inzidenz ^a (1/100.000 Einwohner) [95 %-KI] ^b	Leitlinie / Empfehlung	Kriterien zur EoE- Diagnose/-Definition
Vor 2007	18,4 [11,1; 25,8]	3,7 [1,6; 5,8]	k. A.	Keine einheitlichen Empfehlungen vorhanden
Ab 2007– 2011	27,8 [-22,9; 78,5]	2,4 [1,6; 3,1]	Erste Konsensus- Empfehlungen zu EoE 2007 [93]	EoE-Definition beinhaltet Differentialdiagnose von GERD (nachgewiesen durch fehlendes Ansprechen auf PPI)
Ab 2011– 2017	27,6 [17,8; 38,1]	5,0 [2,2; 7,7]	Aktualisierung der Konsensus- Empfehlungen [94]	PPI-REE als eigenständige Erkrankung definiert und nicht in EoE- Definition enthalten
Nach 2017	60,2 [39,9; 80,5]	6,3 [4,8; 7,8]	EUREOS-Leitlinie 2017/AGREE- Konferenz 2018 [58]	EoE-Definition beinhaltet PPI-REE Patienten
a: Gesamtprävalenz und -inzidenz beziehen sich auf alle in den Studien eingeschlossenen Patienten (Erwachsene und Kinder) b: Quelle: Hahn et al. 2023 [8] k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PPI-REE: <i>Protonenpumpeninhibitoren-responsive esophageal eosinophilia</i>				

Auch die Ergebnisse populationsbasierter Studien aus Dänemark, Spanien und den Niederlanden deuten auf einen Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der EoE in den letzten 15 Jahren hin [6, 85, 87, 90].

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass sich dieser Trend der letzten Jahre, insbesondere basierend auf der Einführung neuer Diagnosekriterien und der zunehmenden Bekanntheit der EoE, in den kommenden 5 Jahren in gleicher Weise fortsetzt. Daher wird die Prognose der Inzidenz und Prävalenz der EoE näherungsweise auf Grundlage der Bevölkerungsentwicklung in Deutschland sowie der oben beschriebenen Gesamtprävalenz bei Kindern unter 18 Jahren von **32,9/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 22,7; 43,1) bzw. der Gesamtinzidenz von **5,0/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 3,9; 6,0) berechnet [8].

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dupilumab 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.

In Tabelle 3-5 ist die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Gesamterkrankung EoE, basierend auf der Entwicklung der deutschen Gesamtbevölkerung, für Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, dargestellt. Grundlage für die Berechnung bildet die 15. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Hauptvarianten 1 und 3 [95]. Der Anteil an Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg pro Lebensjahr wurde anhand der KiGGS-Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) bestimmt und in die Berechnung mit einbezogen [96]. Dafür wurde das Durchschnittsgewicht pro Perzentil pro Lebensjahr von Mädchen und Jungen ermittelt und das Perzentil, das knapp unter 15 kg liegt, als Referenz verwendet. Da Kinder ab 5 Jahren durchschnittlich über 15 kg wiegen, wurden alle Kinder zwischen 5 und 11 Jahren mit einbezogen [97].

Anhand dieser Vorausberechnung ergeben sich keine wesentlichen Änderungen der Anzahl prävalenter Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE innerhalb der nächsten Jahre.

Tabelle 3-5: Prognose der Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg in Deutschland für die Jahre 2024 bis 2029

Jahr	Kinder von 1 bis 11 Jahren in Deutschland ^a	Prävalenz der EoE [1/100.000 Einwohner] ^b	Prognostizierte Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE in Deutschland	Inzidenz der EoE [1/100.000 Einwohner] ^b	Prognostizierte inzidente Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE in Deutschland
2024	6.874.537– 7.023.282	32,9	2.262–2.311	5,0	344–351
2025	6905.608– 7.089.600	32,9	2.272–2.332	5,0	345–354
2026	6.893.097– 7.112.686	32,9	2.268–2.340	5,0	345–356
2027	6.859.165– 7.115.669	32,9	2.257–2.341	5,0	343–356
2028	6.795.954– 7.091.689	32,9	2.236–2.333	5,0	340–355
2029	6.733.694– 7.069.976	32,9	2.215–2.326	5,0	337–353

a: Die Spanne ergibt sich aus den Hauptvarianten 1 („Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo“) und 3 („Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei hohem Wanderungssaldo“) der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand: September 2024) [95].

b: Gesamtprävalenz und -inzidenz basieren auf der Meta-Analyse von Hahn et al. [8]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu

bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dupilumab (Dupixent®)	607–674	531–589

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Für die Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab wird zunächst die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Prävalenz der EoE insgesamt angenommen und auf Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg bezogen. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erfolgt im 2. Schritt eine Einschränkung auf Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Im letzten Schritt wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Die schrittweise Berechnung ist in Tabelle 3-7 zusammengefasst und wird im Folgenden erläutert.

Schritte 1a und 1b: Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE in Deutschland

Der Herleitung der Zielpopulation wird die Prävalenz von 32,9/100.000 Einwohnern aus der Meta-Analyse von Hahn et al. zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 3.2.3) [8]. Die Prävalenz wird als Ausgangswert herangezogen, da es sich bei EoE um eine chronische Erkrankung handelt und prävalente Patienten grundsätzlich für eine Therapie in Betracht kommen.

Da zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur GKV-Altersausgabenprofile bis zum Jahr 2022 vorlagen, wurden die folgenden Berechnungen auf Grundlage der Bevölkerungszahlen des

Jahres 2022 durchgeführt. Aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes zum 31.12.2022 ergibt sich eine Bevölkerungszahl (Bevölkerung von 1 bis 11 Jahren) von 8.860.209 Personen [98]. Betrachtet man nun, wie schon für Tabelle 3-5 beschrieben, nur die Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, ergibt sich eine Bevölkerungszahl von 6.761.949 Personen [97]. Demnach beläuft sich die Anzahl der Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE in Deutschland im Jahr 2022 auf **2.225**.

Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass – basierend auf den vorliegenden Daten – die Prävalenz bei jüngeren Kindern niedriger ist als bei Jugendlichen (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Übertragung der Gesamtprävalenz bei Kindern (< 18 Jahren) auf die hier relevante Population der Patienten < 12 Jahre führt damit tendenziell zu einer Überschätzung der Prävalenz. Insgesamt ist die hier angenommene Prävalenz aus der Studie von Hahn et al. die verlässlichste verfügbare Angabe [8].

Schritt 2: Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Zum Anteil der Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder die für eine solche Therapie nicht in Betracht kommen, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Insgesamt sind nur wenige Daten zu Erst- und Zweitlinientherapien bei Kindern von 1 bis 11 Jahren vorhanden.

Die Studie von Laserna-Mendieta et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte das Therapieansprechen von EoE-Patienten auf Protonenpumpeninhibitoren (PPI), topische Corticosteroide (TCS) und Diäten in einer Stichprobe der EoE-CONNECT-Datenbank [99]. In die Studie wurden Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre) mit EoE aus Spanien und Italien aufgenommen, die mindestens eine der genannten Therapien erhalten hatten. Daten zur Erstlinientherapie der EoE lagen für 589 Patienten, davon 88 Kinder, vor. Daten zur Zweitlinientherapie lagen für 344 Patienten, davon 47 Kinder, vor. PPI wurden bei 62,5 % der Kinder als Erstlinientherapie verwendet, 20 % erhielten TCS. Dies entspricht auch dem in der S2k-Leitlinie empfohlenen Therapieschema, welches empfiehlt, dass Kinder bei einer EoE ohne Strikturen als Erstlinientherapie eine Behandlung mit PPI erhalten sollen. Darüber hinaus können TCS angewandt werden [1]. Als Zweitlinientherapie wurden bei 29,8 % der Kinder PPI und bei 17 % der Kinder TCS angewandt. Da die Studie von Laserna-Mendieta et al. keine Angaben zu den Ansprechraten auf die jeweiligen Erst- bzw. Zweitlinientherapien bei Kindern macht, wird sie im Weiteren nicht zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Oliva et al. untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2022 die Charakteristika der EoE bei 633 Kindern unter 18 Jahren aus Europa und Israel anhand des *European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry* (pEEr). Es wurden 286 Kinder ≤ 10 Jahre und 296 Kinder älter als 10 Jahre eingeschlossen [4]. Ein Ziel der Studie war die Untersuchung der Ansprechraten der Kinder auf die Erstlinientherapie mit PPI, gefolgt von der Zweitlinientherapie mit TCS oder Diäten bei unzureichendem Ansprechen auf PPI. Die Studie war zum Zeitpunkt der

Dossiererstellung die einzige Studie, die das Therapieansprechen bei Kindern untersucht hat. Da keine Daten für die Zielpopulation der Kinder von 1 bis 11 Jahren, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, vorliegen, wird eine Spanne der Daten der Kinder bis 10 Jahren und der Gesamtpopulation (unter 18 Jahre) gebildet, um die Zielpopulation bestmöglich abzubilden.

Aus den von Oliva et al. publizierten Anteilen der Patienten mit klinisch-histologischem Ansprechen lässt sich ein Anteil der Kinder < 18 Jahre, die in der Erstlinientherapie nicht auf PPI ansprechen (74 %) und darauffolgend in der Zweitlinientherapie nicht auf TCS ansprechen (41 %) von **30,3 %** berechnen. Unter den Kindern \leq 10 Jahren haben 78 % nicht auf Erstlinientherapie mit PPI angesprochen. Von diesen Kindern haben 35 % auf die folgende Zweitlinientherapie mit TCS nicht angesprochen [4]. Daraus ergibt sich ein Anteil von **27,3 %** der Kinder \leq 10 Jahre, die weder auf die Erstlinientherapie mit PPI noch auf die Zweitlinientherapie mit TCS ansprechen.

Für die Berechnung der Zielpopulation für Dupilumab wird eine Spanne von **27,3–30,3 %** der Patienten angenommen, die durch konventionelle medikamentöse Therapien (PPI gefolgt von TCS) unzureichend kontrolliert sind.

Somit ergibt sich eine Spanne von **607–674** Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind.

Eine Unsicherheit besteht darin, dass der Anteil der Patienten, die für eine konventionelle medikamentöse Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht infrage kommen, nicht berücksichtigt wurde. Da außer Überempfindlichkeiten gegen den jeweiligen Wirkstoff und die gleichzeitige Anwendung von Nelfinavir bei PPI keine Kontraindikationen aus den Fachinformation von Jorveza[®] [100] und den PPI [101-103] hervorgehen, wird dieser Anteil jedoch als vernachlässigbar angenommen. Hinzukommt, dass nur Daten für eine Erstlinientherapie mit PPI, nicht aber mit TCS zur Verfügung stehen. Die Behandlung mit PPI als Erstlinientherapie entspricht jedoch der S2k-Leitlinie, die bei Kindern primär den Einsatz der PPI empfehlen und bei Vorliegen von Strikturen den Einsatz von TCS empfehlen [1]. Des Weiteren liegen keine spezifischen Daten für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet (Kinder von 1 bis 11 Jahren) vor. Aus diesem Grund wird eine Spanne, die sowohl die Kinder bis 10 Jahre als auch die Gesamtpopulation der Kinder (unter 18 Jahre) berücksichtigt, als gute Näherung für den Anteil der Patienten, die gemäß Anwendungsgebiet infrage kommen, erachtet.

Schritt 3: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung liefert in der Regel die Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung-Kennzahlen und Faustformeln“ des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [104]. In den Daten finden sich jedoch keine Angaben zu GKV-Versicherten unter den Kindern von 1 bis 11 Jahren. Um die fehlenden Angaben auszugleichen, werden die Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) zum Risikostrukturausgleich verwendet [105]. Anhand der Auswertungen zu „GKV-Ausgabenprofile nach Alter,

Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2022“ kann die Größe der GKV-Population für bestimmte Altersgruppen ermittelt werden.

Hierfür werden die Versichertentage für die Altersstufe 1–11 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg für beide Geschlechter für das Jahr 2021 summiert und durch 365 Kalendertage dividiert. Es resultieren **5.911.967** GKV-versicherte Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg [105]. Im Verhältnis zur Bevölkerungszahl der Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg in Deutschland (6.761.949 Personen) entspricht dies einem Anteil von **87,43 %** [98].

Daraus ergibt sich für die Anzahl an GKV-versicherten Kindern 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 ein Wert von **531–589** Patienten.

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet EoE

#	Population	Anzahl der Patienten
1a)	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg in Deutschland ^a	6.761.949
1b)	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit EoE mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg in Deutschland (Prävalenz: 32,9/100.000 Einwohner) ^b	2.225
2	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 %) ^c	607–674
3	GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,43 %) ^d	531–589

a: Quelle: Statistisches Bundesamt Destatis [98]
b: Quelle: Hahn et al. 2023 [8]
c: Quelle: Oliva et al. 2022 [4]
d: Quelle: Bundesamt für Soziale Sicherung [105]
BAS: Bundesamt für Soziale Sicherung; EoE: Eosinophile Ösophagitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;
PPI: Protonenpumpeninhibitoren; TCS: Topische Corticosteroide

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dupilumab (Dupixent®)	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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4 K ergänzend dargestellten Evidenz ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation. Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu den Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von EoE in Deutschland wurde am 23.09.2024 eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE (PubMed) durchgeführt. Epidemiologische Kennzahlen für EoE in Deutschland zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz, insbesondere für Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, konnten nicht identifiziert werden. Daher wurde die Prävalenz und Inzidenz für die Zielpopulation basierend auf Publikationen abgeschätzt. Folgende Suchterme wurden für die orientierende Literaturrecherche in MEDLINE (PubMed) verwendet: „*eosinophilic esophagitis epidemiology*“, „*eosinophilic esophagitis prevalence*“, „*eosinophilic esophagitis incidence*“, „*eosinophilic esophagitis germany*“.

Zur Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des BAS zur Gesamtbevölkerung sowie Informationen des BMG zum Versichertenstatus in der GKV herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Madisch A, Koop H, Miehle S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, et al. (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF. [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-09.pdf.
2. Gonsalves NP, Aceves SS (2020): Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 145(1):1-7.
3. Miehle S, Schlag C, Storr M, von Arnim U (2018): Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS. (Eosinophile Ösophagitis Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS.). *Z Gastroenterol*; 56(2):139-50.
4. Oliva S, Dias JA, Rea F, Malamisura M, Espinheira MC, Papadopoulou A, et al. (2022): Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEER) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 75(3):325-33.

5. De Matteis A, Pagliaro G, Corleto VD, Pacchiarotti C, Di Giulio E, Villa MP, et al. (2020): Eosinophilic Esophagitis in Children: Clinical Findings and Diagnostic Approach. *Curr Pediatr Rev*; 16(3):206-14.
6. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout A, Bredenoord AJ (2018): The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*; 113(6):836-44.
7. Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, Vespa E, Carlan E, Pelaia C, et al. (2021): Type 2 Inflammation in Eosinophilic Esophagitis: From Pathophysiology to Therapeutic Targets. *Front Physiol*; 12:815842.
8. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, et al. (2023): Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 21:3270-84.
9. Muir A, Falk GW (2021): Eosinophilic Esophagitis: A Review. *Jama*; 326(13):1310-8.
10. Dellon ES, Liacouras CA (2014): Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*; 147(6):1238-54.
11. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW (2018): Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*; 31(8):1-14.
12. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, Hirano I (2013): Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 38(6):634-42.
13. Mazze N, Cory E, Gardner J, Alexanian-Farr M, Mutch C, Marcus S, et al. (2019): Biopsychosocial Factors in Children Referred With Failure to Thrive: Modern Characterization for Multidisciplinary Care. *Global Pediatric Health*; 6:1-7.
14. Enns R, Kazemi P, Chung W, Lee M (2010): Eosinophilic esophagitis: clinical features, endoscopic findings and response to treatment. *Can J Gastroenterol*; 24(9):547-51.
15. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM (2019): Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy*; 49(3):269-84.
16. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A (2019): Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol*; 12:391-9.
17. Menard-Katcher C, Henry M, Furuta GT, Atkins D, Maune NC, Haas AM (2014): Significance of feeding dysfunction in eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol*; 20(31):11019-22.
18. Inage E, Furuta GT, Menard-Katcher C, Masterson JC (2018): Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and its clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 315(5):G879-g86.
19. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, Furuta GT, Klinnert MD (2013): Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 57(4):500-5.
20. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, et al. (2014): Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 59(3):308-16.
21. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. (2018): Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):333-45.
22. Zhernov YV, Vysochanskaya SO, Sukhov VA, Zaostrovtsseva OK, Gorshenin DS, Sidorova EA, et al. (2021): Molecular Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Int J Mol Sci*; 22(24):13183.

23. Shukla A, Mishra A, Venkateshaiah SU, Manohar M, Mahadevappa CP, Mishra A (2015): Elements Involved In Promoting Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *J Genet Syndr Gene Ther*; 6(2):265.
24. Davis BP, Rothenberg ME (2016): Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis. *Annu Rev Pathol*; 11:365-93.
25. Chen JW, Kao JY (2017): Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *Bmj*; 359:j4482.
26. Miller DE, Forney C, Rochman M, Cranert S, Habel J, Rymer J, et al. (2019): Genetic, Inflammatory, and Epithelial Cell Differentiation Factors Control Expression of Human Calpain-14. *G3 (Bethesda)*; 9(3):729-36.
27. Muir AB, Wang JX, Nakagawa H (2019): Epithelial-stromal crosstalk and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol*; 54(1):10-8.
28. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH (2010): Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol*; 126(6):1198-204.e4.
29. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA (2010): T-cell response to allergens. *Chem Immunol Allergy*; 95:22-44.
30. Cocks BG, de Waal Malefyt R, Galizzi JP, de Vries JE, Aversa G (1993): IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. *Int Immunol*; 5(6):657-63.
31. Abonia JP, Blanchard C, Buckmeier Butz B, Rainey HF, Collins MH, Stringer K, et al. (2010): Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 126(1):140-9.
32. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD (2010): IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*; 125(2):S73-80.
33. Nilsson G, Nilsson K (1995): Effects of interleukin (IL)-13 on immediate-early response gene expression, phenotype and differentiation of human mast cells. Comparison with IL-4. *Eur J Immunol*; 25(3):870-3.
34. McLeod JJ, Baker B, Ryan JJ (2015): Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. *Cytokine*; 75(1):57-61.
35. Noti M, Wojno ED, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG, et al. (2013): Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med*; 19(8):1005-13.
36. Roufosse F (2018): Targeting the Interleukin-5 Pathway for Treatment of Eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Front Med* 5:49.
37. Wechsler JB, Bryce PJ (2014): Allergic mechanisms in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*; 43(2):281-96.
38. Doherty TA, Baum R, Newbury RO, Yang T, Dohil R, Aquino M, et al. (2015): Group 2 innate lymphocytes (ILC2) are enriched in active eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 136(3):792-4.e3.
39. Camelo A, Rosignoli G, Ohne Y, Stewart RA, Overed-Sayer C, Sleeman MA, et al. (2017): IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells. *Blood Adv*; 1(10):577-89.
40. Davis BP (2018): Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*; 55(1):19-42.

41. Zhu J (2015): T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*; 75(1):14-24.
42. Mishra A (2009): Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*; 29(1):29-40, viii.
43. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH (2007): Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 119(1):206-12.
44. Johnston DT (2021): Examining unmet needs in the management of eosinophilic esophagitis. *Am J Manag Care*; 27(17):S311-s8.
45. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, Mingler M, Fischetti CA, Blanchard C, et al. (2010): IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R alpha 2-inhibited pathway. *J Immunol*; 185(1):660-9.
46. Dellon ES, Veerappan R, Selitsky SR, Parker JS, Higgins LL, Beitia R, et al. (2017): A Gene Expression Panel is Accurate for Diagnosis and Monitoring Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Adults. *Clin Transl Gastroenterol*; 8(2):e74.
47. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A (2019): Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*; 25(32):4598-613.
48. Davis BP, Stucke EM, Khorki ME, Litosh VA, Rymer JK, Rochman M, et al. (2016): Eosinophilic esophagitis-linked calpain 14 is an IL-13-induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment. *JCI Insight*; 1(4):e86355.
49. Cheng E, Souza RF, Spechler SJ (2012): Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 303(11):G1175-87.
50. Raheem M, Leach ST, Day AS, Lemberg DA (2014): The pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Front Pediatr*; 2(41):1-9.
51. Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, Rea BA, Masterson JC, Mukkada V, et al. (2012): Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol*; 129(5):1387-96.e7.
52. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, et al. (2014): Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 134(5):1084-92.e1.
53. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehle S, et al. (2016): *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 43(7):825-30.
54. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. (2013): Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*; 145(6):1230-6.e1-2.
55. Aceves SS, Ackerman SJ (2009): Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am*; 29(1):197-211, xiii-xiv.
56. Gomez Torrijos E, Gonzalez-Mendiola R, Alvarado M, Avila R, Prieto-Garcia A, Valbuena T, et al. (2018): Eosinophilic Esophagitis: Review and Update. *Front Med* 5(247):1-15.

57. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU (2003): Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*; 125(6):1660-9.
58. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. (2017): Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*; 5(3):335-58.
59. Bhesania N, Selvakumar PKC, Patel S (2022): Eosinophilic esophagitis: A review of the pediatric population and consideration of upcoming therapies. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 37(3):420-7.
60. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. (2018): Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1534-44.e5.
61. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM (2018): Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1528-33.
62. Richter JE, Rubenstein JH (2018): Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*; 154(2):267-76.
63. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM (2014): Eosinophilic Esophagitis: Clinical Presentation in Children. *Gastroenterology Clinics of North America*; 43(2):219-29.
64. Straumann A (2008): The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 18(1):99-118.
65. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR (2013): Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*; 62(4):489-95.
66. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. (2017): Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*; 30(3):1-8.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-210.
68. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
69. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
70. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA (2013): ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*; 108(5):679-92.
71. Aceves SS (2014): Unmet therapeutic needs in eosinophilic esophagitis. *Dig Dis*; 32(0):143-8.
72. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A, et al. (2020): Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 52(5):798-807.

73. Tjon JA, Pe M, Soscia J, Mahant S (2013): Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy*; 33(9):956-71.
74. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, et al. (2012): Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Jama*; 307(4):373-81.
75. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2016): Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*; 101(4):365-70.
76. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. (2022): British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*; 71(8):1459-87.
77. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ (2016): Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 11(2):115-23.
78. Philpott H, Dellon E (2018): Histologic improvement after 6 weeks of dietary elimination for eosinophilic esophagitis may be insufficient to determine efficacy. *Asia Pac Allergy*; 8(2):e20.
79. Gonsalves N (2015): Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*; 11(4):267-76.
80. Gonsalves N (2019): Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*; 57(2):272-85.
81. Spergel JM (2007): Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*; 7(3):274-8.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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). [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9778/2023-09-21_AM-RL-XII_Dupilumab_D-917_TrG.pdf.
83. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ (2016): Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*; 43(1):3-15.
84. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ (2019): Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*; 49(9):1116-25.
85. Allin KH, Poulsen G, Melgaard D, Frandsen LT, Jess T, Krarup AL (2022): Eosinophilic oesophagitis in Denmark: Population-based incidence and prevalence in a nationwide study from 2008 to 2018. *United European Gastroenterology Journal*; 10(7):642-52.
86. European Medicines Agency (EMA) (2018): Orphan Maintenance Assessment Report Jorveza (Budesonid). [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/jorveza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

87. de Rooij WE, Barendsen ME, Warners MJ, van Rhijn BD, Verheij J, Bruggink AH, et al. (2021): Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil*; 33(7):e14072.
88. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, et al. (2015): The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*; 41(7):662-70.
89. Hollænder M, Terkelsen JH, Kramme F, Bredal K, Kragholm K, Dalby K, et al. (2022): The incidence of eosinophilic oesophagitis in 2007-2017 among children in North Denmark Region is lower than expected. *BMC Pediatr*; 22(1):183.
90. La Orden Izquierdo E, Mahillo-Fernández I, Fernández Fernández S, Barrio Torres J, Román Riechmann E, Gutiérrez Junquera C (2021): Rising trend in pediatric eosinophilic esophagitis incidence in Spain: Results of a prospective study 2014-16. *Pediatr Allergy Immunol*; 32(6):1307-15.
91. Warners MJ, de Rooij W, van Rhijn BD, Verheij J, Bruggink AH, Smout A, et al. (2018): Incidence of eosinophilic esophagitis in the Netherlands continues to rise: 20-year results from a nationwide pathology database. *Neurogastroenterol Motil*; 30(1):e13165.
92. Dellon ES, Hirano I (2018): Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):319-32 e3.
93. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. (2007): Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*; 133(4):1342-63.
94. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. (2011): Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*; 128(1):3-20.e6; quiz 1-2.
95. Statistisches Bundesamt (2021): Bevölkerung Deutschlands bis 2070. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 und 3. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1700750205017#abreadcrumb>.
96. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M (2013): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)(RKI).
97. Sanofi Winthrop Industrie (2024): Bestimmung der Patientenzahlen der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg in Deutschland.
98. Statistisches Bundesamt (2024): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 2021 (EVAS-Nr. 12411-0005). [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1700753658245#abreadcrumb>.
99. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Perelló A, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. (2020): Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 18(13):2903-11.e4.
100. Dr. Falk Pharma GmbH (2018): Jorveza[®] 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

101. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH (2023): OPPI 2 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
102. Grünenthal GmbH (2008): Nexium[®] 10 mg magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
103. Hexal AG (2010): OMEP[®] MUT[®] 10 mg magensaftresistente Tabletten; OMEP[®] MUT[®] 20 mg magensaftresistente Tabletten; OMEP[®] MUT[®] 40 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
104. Bundesministerium für Gesundheit (2022): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2010 bis 2022. [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
105. Bundesamt für Soziale Sicherung (2022): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021 (Stand: 12.01.2024). [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	<i>Körpergewicht</i> ≥ 15 kg bis < 30 kg Zyklisch: 1-mal alle 14 Tage	26	1
		<i>Körpergewicht</i> ≥ 30 kg bis < 40 kg Zyklisch: 1-mal alle 14 Tage	26	1
		<i>Körpergewicht</i> ≥ 40 kg Zyklisch: 1-mal alle 7 Tage	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
Esomeprazol Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Kontinuierlich: 1-mal bis 2-mal täglich	365	1
Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension		Kontinuierlich: 1-mal bis 2-mal täglich	365	1

Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Kontinuierlich: 2-mal täglich	730	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab

Dupilumab (Dupixent®) ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt [1, 2].

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Dupilumab in Tabelle 3-9 basieren auf den Fachinformationen von Dupixent® [1, 2]. Für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg und weniger als 30 kg wird Dupilumab einmal alle 14 Tage, entsprechend 26 Behandlungen pro Jahr, verabreicht. Für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg und weniger als 40 kg wird Dupilumab ebenfalls einmal alle 14 Tage, entsprechend 26 Behandlungen pro Jahr, verabreicht. Für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg wird Dupilumab einmal alle 7 Tage, entsprechend 52 Behandlungen pro Jahr, verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Gemäß der S2k-Leitlinie gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) werden Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Kindern zur Remissionsinduktion als

orale Hochdosis-PPI-Therapie eingesetzt, wobei nur die Wirkstoffe Omeprazol und Esomeprazol zur Anwendung bei Kindern in der S2k-Leitlinie erwähnt werden [3]. Bei der hier vorliegenden, pädiatrischen Patientenpopulation erfolgt die Auswahl der Therapie und somit auch die Auswahl der Darreichungsform nach ärztlicher Maßgabe. Die Wirkstoffe werden in einer flüssigen Formulierung (Granulat bzw. Pulver zur Herstellung einer Suspension) dargestellt. Dies erfolgt in Anlehnung an vorherige Beschlüsse des G-BA, in denen kindgerechte Darreichungsformen zur Anwendung bei Kindern in der Kostendarstellung berücksichtigt wurden [4, 5]. Es werden hierbei nur Omeprazol und Esomeprazol berücksichtigt, da diese eine Zulassung für die Anwendung bei Kindern haben. Anzumerken ist jedoch, dass sich die Zulassungen nicht auf die Behandlung der EoE beziehen, sondern auf die symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Behandlung der Refluxösophagitis [6-8]. Für PPI besteht im Allgemeinen keine Zulassung zur Behandlung der EoE.

Initiale Induktionstherapien bleiben gemäß dem üblichen Vorgehen des G-BA für die Kostendarstellung unberücksichtigt [9]. Zu einer niedriger dosierten Erhaltungstherapie mit PPI bei pädiatrischen Patienten werden in der Leitlinie keine Angaben gemacht [3]. Alle Angaben zu Behandlungsmodus und Dosierung sind der Zulassungsstudie EE-1877 entnommen [10].

Esomeprazol

Zur Anwendung bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg zugelassen, ist ein magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [7]. Gemäß Fachinformation wird Esomeprazol als Granulat zur Herstellung einer Suspension einmal täglich eingenommen. In der Zulassungsstudie EE-1877 für Dupilumab wurden in der unteren Spanne entweder einmal täglich 10 mg oder zweimal täglich 5 mg Esomeprazol verabreicht. In der oberen Spanne erfolgten zwei Gaben à 40 mg pro Tag [10]. Da in der Leitlinie keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Omeprazol

Die Darreichungsform Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist für Kinder ab einem Monat und für Erwachsene zugelassen [6]. Gemäß den Fachinformationen wird Omeprazol einmal täglich eingenommen. In der Zulassungsstudie für Dupilumab wurden 7,8 mg Omeprazol in der unteren Spanne einmal täglich angewendet. In der oberen Spanne erfolgten entweder eine Gabe à 40 mg oder zwei Gaben à 20 mg pro Tag [10]. Da in der S2k-Leitlinie keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Budesonid

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Budesonid aus Tabelle 3-9 basieren auf der S2k-Leitlinie gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS [3]. Demnach wird Budesonid als Erhaltungstherapie zweimal täglich verabreicht, was zu

730 Behandlungen pro Patient pro Jahr führt. Da in der Leitlinie keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr. Zur Darstellung der Kosten einer Therapie mit Budesonid wird das Fertigarzneimittel Jorveza[®] herangezogen, welches lediglich zur Behandlung der EoE bei erwachsenen Patienten zugelassen ist. Auch gemäß der Fachinformation von Jorveza[®] wird Budesonid kontinuierlich zweimal täglich eingenommen [11].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent [®]) Fertigspritzen	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Körpergewicht ≥ 15 kg bis < 30 kg Zyklisch: 1-mal alle 14 Tage	26
		Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 40 kg Zyklisch: 1-mal alle 14 Tage	26
		Körpergewicht ≥ 40 kg Zyklisch: 1-mal alle 7 Tage	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)			
Esomeprazol Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder	Kontinuierlich: 1-mal bis 2-mal täglich	365
Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension		Kontinuierlich: 1-mal bis 2-mal täglich	365

	für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.		
Budesonid			
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Kontinuierlich: 2-mal täglich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)

Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	26	200 mg (\cong 1 Fertigspritze à 200 mg)	5.200 mg (\cong 26 Fertigspritzen à 200 mg)
		26	300 mg (\cong 1 Fertigspritze à 300 mg)	7.800 mg (\cong 26 Fertigspritzen à 300 mg)
		52	300 mg (\cong 1 Fertigspritze à 300 mg)	15.600 mg (\cong 52 Fertigspritzen à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
Esomeprazol Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	365	10 mg–80 mg (\cong 1–8 Beutel à 10 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension)	3.650 mg–29.200 mg (\cong 365–2.920 Beutel à 10 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension)
Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension		365	7,8 mg–40 mg (\cong 3,9 ml–20 ml der zubereiteten Suspension)	2.847 mg–14.600 mg (\cong 1.423,5 ml–7.300 ml der zubereiteten Suspension)
Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder	365	0,25 mg–0,5 mg (Obere Spanne \cong 1 nicht dosisgleich teilbare Schmelztablette à 0,5 mg) ¹	182,5 mg–365 mg (Obere Spanne \cong 730 nicht dosisgleich teilbare Schmelztabletten à 0,5 mg)

	für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.			
1: Dosierung mit 0,25 mg zweimal täglich ist nicht mit Jorveza® Schmelztabletten verabreichbar.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient aus Tabelle 3-11 notwendigen Angaben zur Dosierung basieren auf den Angaben der entsprechenden Fachinformationen und der S2k-Leitlinie und wurden mit den Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-10 zusammengeführt [1-3, 6-8, 11]. Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten bleiben bei der Berechnung des Jahresverbrauchs unberücksichtigt, da diese patientenindividuell erfolgen und gemäß Beschlusspraxis des G-BA im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie bei der Berechnung zu vernachlässigen sind. Der Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm und in Anzahl Fertigspritzen, Granulatbeutel, Schmelztabletten oder Milliliter einer fertig zubereiteten Suspension angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Dupilumab aus Tabelle 3-11 wurden den Fachinformationen von Dupixent® entnommen [1, 2]. Für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg und weniger als 30 kg wird Dupilumab einmal alle 14 Tage injiziert und die empfohlene Dosis beträgt 200 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies pro Patient einen Verbrauch von 5.200 mg (= 26 Behandlungen × 200 mg), was 26 Fertigspritzen à 200 mg entspricht. Für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg und weniger als 40 kg wird Dupilumab einmal alle 14 Tage injiziert und die empfohlene Dosis beträgt 300 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies pro Patient einen Verbrauch von 7.800 mg (= 26 Behandlungen × 300 mg), was 26 Fertigspritzen à 300 mg entspricht. Für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg wird Dupilumab einmal alle 7 Tage injiziert und die empfohlene Dosis beträgt 300 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies pro Patient einen Verbrauch von 15.600 mg (= 52 Behandlungen × 300 mg), was 52 Fertigspritzen à 300 mg entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Protonenpumpeninhibitoren

Zur Erhaltungstherapie mit PPI erfolgt gemäß Therapiealgorithmus der S2k-Leitlinie ggf. eine Dosisreduktion, wobei keine näheren Angaben zum Behandlungsmodus und zur Dosierung einer niedriger dosierten Erhaltungstherapie mit PPI bei Kindern gemacht werden [3]. Die

Angaben zum Verbrauch pro Gabe wurden daher den Daten der zulassungsbegründenden Studie EE-1877 entnommen [10].

Esomeprazol

In der Zulassungsstudie zu Dupilumab wurden einmal täglich 10 mg bis zweimal täglich 40 mg Esomeprazol verabreicht [10]. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 3.650 mg bis 29.200 mg (= 365 Behandlungen × 10 mg bis 730 Behandlungen × 40 mg), was 365 bis 2.920 Beuteln Granulat zur Herstellung einer Suspension à 10 mg Esomeprazol entspricht.

Omeprazol

In der Zulassungsstudie zu Dupilumab wurden einmal täglich 7,8 mg bis 40 mg Omeprazol verabreicht [10]. Gemäß Fachinformation kann die Suspension in Einzeldosis-Abmessungen von 0,1 ml-Schritten erfolgen [6]. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies bei der unteren Spanne zu einem Jahresverbrauch pro Patient von 2.847 mg (= 365 Behandlungen × 7,8 mg). Die Höchstdosis pro Gabe beträgt 40 mg Omeprazol. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 14.600 mg (= 365 Behandlungen × 40 mg). Pro Jahr und Patient ergibt sich folglich ein Verbrauch, der 1.423,5 ml bis 7.300 ml der zubereiteten Suspension zu 2 mg/ml Omeprazol entspricht.

Budesonid

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Budesonid aus Tabelle 3-11 sind der S2k-Leitlinie entnommen [3]. Demnach beträgt die untere Spanne der empfohlenen Dosis Budesonid 0,25 mg zweimal täglich. Da Jorveza® Schmelztabletten nur als Schmelztabletten zu je 0,5 mg oder 1 mg verfügbar sind und sich in der Fachinformation kein Hinweis auf eine dosisgleiche Teilbarkeit findet, kann die untere Spanne nicht dargestellt werden [11]. Die obere Spanne der empfohlenen Dosis Budesonid beträgt 1 mg täglich, eingenommen als eine 0,5 mg Schmelztablette zweimal täglich, was pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 365 mg führt (≙ 730 Schmelztabletten à 0,5 mg).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Dupixent®, 200 mg 6 Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys. (N3) PZN: 14350123, AVP: 3.908,39 €	3.686,47 € [2,00 € ^a); 219,92 € ^b]
	Dupixent®, 300 mg 6 Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys. (N3) PZN: 12727291, AVP: 3.908,39 €	3.686,47 € [2,00 € ^a); 219,92 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)		
Esomeprazol Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Nexium®, 10 mg 28 Btl. magensaftresist. Gra.z.Her.e.Sus.z.Ein.Btl. (N1) PZN: 01743370, AVP: 53,45 €	49,12 € [2,00 € ^a); 2,33 € ^b]
	Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension	OPPI®, 2 mg/ml 75 ml Pulver z.Herstell.e.Susp.z.Einn. PZN: 18761024, AVP: 119,99 €
Budesonid		
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Jorveza® 0,5 mg 100 Schmelztabletten (N3) PZN: 16707724, AVP: 406,90 €	383,00 € [2,00 € ^a); 21,90 € ^b]
Stand Lauer-Taxe: 01.11.2024 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; Btl: Beutel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-12 dargestellten Preisinformationen und Herstellerabschläge des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der Lauer-Taxe entnommen und wurden am 01.11.2024 abgerufen. Tabelle 3-12 bildet den Apothekenverkaufspreis (AVP)

(inklusive 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Herstellerabschläge von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel)
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium).

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Packungsgröße und Darreichungsform berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde die Packung bzw. Packungskombinationen verwendet, die aus GKV-Sicht den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten abbildet.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient ¹	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Dupixent®, 200 mg 6 Inj.Lsg.i.e.Fertigspr.m. Sich.Sys. (N3) PZN: 14350123, AVP: 3.908,39 €	3.686,47 €	26 Fertigspritzen (≙ 4,33 Packungen)	15.974,70 €

¹ Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	Dupixent®, 300 mg 6 Inj.Lsg.i.e.Fertigspr.m. Sich.Sys. (N3) PZN: 12727291, AVP: 3.908,39 €	3.686,47 €	26 Fertigspritzen (≙ 4,33 Packungen)	15.974,70 €
			52 Fertigspritzen (≙ 8,67 Packungen)	31.949,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
Esomeprazol Magensaft- resistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Nexium®, 10 mg 28 Btl. magensaft- z.Her.e.Sus.z.Ein. (N1) PZN: 01743370, AVP: 53,45 €	49,12 €	365 Beutel Granulat zur Herstellung einer Suspension (≙ 13,04 Packungen)	640,31 €
			2.920 Beutel Granulat zur Herstellung einer Suspension (≙ 104,29 Packungen)	5.122,51 €
Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension	OPPI®, 2 mg/ml 75 ml Pulver z.Herstell.e.Susp.z.Einn. PZN: 18761024, AVP: 119,99 €	112,83 €	1.423,5 ml Suspension (≙ 18,98 Packungen)	2.141,51 €
			7.300 ml Suspension (≙ 97,33 Packungen)	10.982,12 €
Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Jorveza® 0,5 mg 100 Schmelztabletten PZN: 16707724, AVP: 406,90 €	383,00 €	730 Schmelztabletten (≙ 7,3 Packungen)	2.795,90 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf

einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
Esomeprazol Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0

Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Laut Fachinformation kann es bei der Therapie mit PPI zu schwerer Hypomagnesiämie kommen, wenn die Behandlungsdauer länger als drei Monate beträgt, weshalb die Magnesiumwerte des Patienten periodisch überwacht werden sollten [6-8]. Da diese Leistung patientenindividuell anfällt und es sich um eine Empfehlung und nicht um eine zwingend durchzuführende Leistung handelt, wird diese Leistung bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten pro Patient nicht weiter berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)			
Esomeprazol Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension	Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Budesonid			
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)					
Esomeprazol Magensaft-resistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	640,31 €– 5.122,51 €	0 €	0 €	640,31 €– 5.122,51 €
Omeprazol Pulver zur Herstellung einer Suspension		2.141,51 €– 10.982,12 €	0 €	0 €	2.141,51 €– 10.982,12 €

Budesonid					
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	2.795,90 €	0 €	0 €	2.795,90 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Die Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab bezieht sich auf die Behandlung von Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommen. In dieser Altersgruppe ist Dupilumab außerdem zugelassen:

- zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis (AD), die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und
- bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als Add-on-Erhaltungstherapie bei schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Es ist zu erwarten, dass ein relevanter Anteil an Patienten mit EoE, die für Dupilumab infrage kämen, bereits aufgrund einer AD oder Asthma bronchiale mit Dupilumab behandelt werden.

EoE tritt bei Patienten mit Asthma oder AD häufig als Komorbidität und Teil des atopischen Marsches auf. In der für das vorliegende Dossier relevanten RCT EE-1877, die Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE untersucht, litten 58,8 % der Patienten zusätzlich an Asthma bronchiale und 60,8 % an AD. Der darüberhinausgehende Versorgungsanteil bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE ist somit eher geringer.

Zur Behandlung der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren ist zum Zeitpunkt der Dossier-einreichung in Deutschland kein Arzneimittel zugelassen. PPI und TCS werden Off-Label angewendet. Dupilumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE eingesetzt, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Entsprechend ist davon auszugehen, dass Patienten, die auf TCS oder PPI ansprechen oder dafür infrage kommen, nicht von der Zielpopulation von Dupilumab umfasst sind. Somit ergibt sich durch die Versorgung mit der zVT auch keine Einschränkung der Versorgungsanteile von Dupilumab.

Kontraindikationen

Gegenanzeigen sind laut Fachinformationen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [1, 2].

Therapieabbrüche

Es liegen keine gesicherten Angaben zu Therapieabbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE vor. Näherungsweise kann die Rate der Therapieabbrüche aus der Studie EE-1877 herangezogen werden. In Teil A der Studie brach kein Patient und in Teil B brach 1 Patient die Therapie mit Dupilumab 200 mg oder 300 mg vorzeitig ab.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Dupilumab wird bei Kindern von 1 bis 11 Jahren zur Behandlung von EoE, AD und Asthma bronchiale (6 bis 11 Jahre) eingesetzt. Da diese Erkrankungen regelhaft ambulant behandelt werden, kann der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, als vernachlässigbar eingeschätzt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich ein geringerer Anteil der Zielpopulation für die Behandlung mit Dupilumab infrage kommen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die relevanten Informationen zu Behandlungsmodus, Behandlungsdauer und Verbrauch pro Gabe für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den Fachinformationen von Dupixent[®], Nexium[®], OPPI[®], OMEP[®] MUT[®], Jorveza[®], der zulassungsbegründenden Studie EE-1877 zu Dupilumab und der S2k-Leitlinie gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der DGVS entnommen [1-3, 6-8, 10, 11]. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe am 15.07.2024 entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3. Madisch A, Koop H, Miehlke S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, et al. (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF. [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-09.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Hydrocortison [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3549/2018-11-01_AM-RL-XII_Hydrocortison_D-359_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Brivaracetam (neues Anwendungsgebiet: Epilepsie mit fokalen Anfällen, Zusatztherapie, ≥ 2 bis < 4 Jahre). [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5608/2022-09-01_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-791_BAnz.pdf.
6. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH (2023): OPPI 2 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Grünenthal GmbH (2008): Nexium[®] 10 mg magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Hexal AG (2010): OMEP[®] MUT[®] 10 mg magensaftresistente Tabletten; OMEP[®] MUT[®] 20 mg magensaftresistente Tabletten; OMEP[®] MUT[®] 40 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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). [Zugriff: 24.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9778/2023-09-21_AM-RL-XII_Dupilumab_D-917_TrG.pdf.
10. Sanofi Winthrop Industrie (2024): Appendix - SAR231893 - EE-1877 Part A
11. Dr. Falk Pharma GmbH (2018): Jorveza[®] 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt [1, 2]. Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen. Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von Dupixent® entnommen.

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 3-18 angegeben.

Tabelle 3-18: 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 inner-

halb 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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Akute Asthma- oder COPD-Exazerbationen

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Symptomen oder akuten Exazerbationen von Asthma oder COPD angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder Status asthmaticus angewendet werden.

Corticosteroide

Systemische, topische oder inhalative Corticosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Corticosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Corticosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Corticosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Corticosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu sieben Tagen nach Injektion von Dupilumab auf.

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die

mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Corticosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Corticosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab Therapie eingeleitet wird. Wenn sich der Patient während der Dupilumab Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die am pädiatrischen Entwicklungsprogramm für Asthma teilnahmen, wurden Fälle von Enterobiasis berichtet.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Vorwiegend bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse unter Dupilumab berichtet. Einige Patienten berichteten von Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) im Zusammenhang mit einer Konjunktivitis oder Keratitis.

Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen.

Patienten mit komorbidem Asthma

Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbides Asthma haben, dürfen ihre Asthmabehandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

Die zeitgleiche Anwendung von Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen mit Dupilumab sollte vermieden werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von

Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine konkretere Empfehlung zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Dupilumab behandelten Patienten unterstützen. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 200 mg/300 mg Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80 (E 433)

Dieses Arzneimittel enthält 2,28 mg Polysorbat 80 pro 200-mg-Dosis (1,14 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 4 mg Polysorbat 80 pro 300-mg-Dosis (2 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupilumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dupilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den bei der Behandlung von atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP auftretenden häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. Bei der Behandlung von eosinophiler Ösophagitis und COPD wurden als weitere Nebenwirkung Blutergüsse an der Injektionsstelle berichtet. Bei der Behandlung von COPD wurden als weitere Nebenwirkungen Induration an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle berichtet. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitsähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3-19 dargestellten Sicherheitsdaten zu Dupilumab stammen überwiegend von 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP. Diese Studien, an denen während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4 206 Patienten teilnahmen, die Dupilumab erhielten, und 2 326 Patienten, die Placebo erhielten, sind repräsentativ für das Gesamtsicherheitsprofil von Dupilumab.

In Tabelle 3-19 sind die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-19: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Angioödem# Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis*# Blepharitis*† Augenjucken*† Trockenes Auge*† Ulzerative Keratitis*†#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht#
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung und Blutergüsse)

*Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf.

† In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich.

#Aus Berichten nach Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 5 Jahre die entsprechenden Raten an Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

Bei Patienten mit Asthma und COPD war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP und Prurigo nodularis war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In den Entwicklungsprogrammen für CRSwNP und Prurigo nodularis wurden keine Fälle von Keratitis berichtet. Bei den Patienten mit eosinophiler Ösophagitis (EoE) war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Im Entwicklungsprogramm für EoE wurden keine Fälle von Keratitis.

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 5 Jahre konstant.

Eosinophilie

In den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis, Asthma, CRSwNP und COPD kam es bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilenspiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 5 Jahre aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo wurde bei Prurigo nodularis (Studien PRIME und PRIME2) kein Anstieg der mittleren Eosinophilenzahlen im Blut beobachtet. Bei eosinophiler Ösophagitis und COPD (BOREAS und NOTUS) gingen während der Studienbehandlung die mittleren und medianen Eosinophilenzahlen im Blut annähernd auf die Ausgangswerte zurück oder blieben unterhalb der Ausgangswerte.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ($\geq 5\ 000$ Zellen/ μ l) wurde bei < 3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und < 0,5 % der Patienten unter Placebo berichtet

(Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021; DRI12544, QUEST und VOYAGE; SINUS-24 und SINUS-52; PRIME und PRIME2; TREET Teile A und B; BOREAS und NOTUS).

In Studie AD-1539 wurde eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ($\geq 5\ 000$ Zellen/ μl) bei 8,4 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der Patienten unter Placebo berichtet, wobei die mediane Eosinophilenzahl am Ende des Behandlungszeitraums unter den Ausgangswert abfiel.

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %. Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 5 Jahre konstant.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Asthma wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,0 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der 52-wöchigen QUEST-Studie wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Prurigo nodularis wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool der TREET-Studien zu eosinophiler Ösophagitis (Teile A und B) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Dupilumab (32,0 %) im Vergleich zu Placebo (24,8 %). In der Studie EoE KIDS (Teil A) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Placebo (41,2 %) im Vergleich zu Dupilumab (35,8 %). Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool der EoE TREET-Studien (Teile A und B) wurden schwerwiegende Infektionen bei 0,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der Studie EoE KIDS (Teil A) wurden keine schwerwiegenden Infektionen berichtet. Infektionen der oberen Atemwege, erfasst durch mehrere Begriffe, einschließlich, aber nicht beschränkt auf COVID-19, Sinusitis und Infektionen der oberen Atemwege, waren in den EoE TREET-Studien (Teile A und B) mit

Dupilumab (17,2 %) im Vergleich zu Placebo (10,3 %) sowie in der Studie EoE KIDS (Teil A) mit Dupilumab (26,9 %) im Vergleich zu Placebo (20,6 %) numerisch höher.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu COPD wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 4,9 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 4,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

ADA-(*Anti-Drug-Antibody*-)Reaktionen waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei erwachsenen Patienten mit Prurigo nodularis beobachtet, die über 24 Wochen 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) erhielten, bei Kindern (6 Monate bis 11 Jahre) mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen entweder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) oder 200 mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) oder 300 mg Dupilumab Q4W erhielten, sowie bei Patienten (6 bis 11 Jahre) mit Asthma, die über 52 Wochen 100 mg Dupilumab Q2W oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 5 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 1 % der Patienten ab 1 Jahr mit eosinophiler Ösophagitis, die Dupilumab 300 mg wöchentlich (QW) (≥ 40 kg), 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) (≥ 30 bis < 60 kg), 200 mg Q2W (≥ 15 bis < 30 kg) oder 100 mg Q2W (≥ 5 bis < 15 kg) über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; die ADA-Reaktionen waren weder anhaltend noch entwickelten sich neutralisierenden Antikörper.

Etwa 8 % der Patienten mit COPD, die Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 3 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden bis zu 7 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; bis zu 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und bis zu 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine serumkrankheitsähnliche Reaktion auf (< 0,1 %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren.

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 367 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (AD-1652) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre

Die Sicherheit von Dupixent mit begleitenden TCS wurde in einer Studie an 161 Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, wobei die Subgruppe mit schwerer atopischer Dermatitis 124 Patienten umfasste (AD-1539). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Atopische Hand- und Fußdermatitis

Die Sicherheit von Dupixent wurde bei 27 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Hand- und Fußdermatitis untersucht (AD-1924). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vergleichbar.

Asthma

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in eine unverblindete Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma (VOYAGE) wurde Enterobiasis als zusätzliche Nebenwirkung bei 1,8 % (5 Patienten) in der Dupilumab-Gruppe berichtet, während diese in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet wurde. Alle Fälle von Enterobiasis waren leicht bis mittelschwer und die Patienten erholten sich unter der Behandlung mit Anthelmintika, ohne dass die Behandlung mit Dupilumab abgesetzt wurde.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurde Eosinophilie (Eosinophilenzahl im Blut $\geq 3\ 000$ Zellen/ μl oder vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis eingestuft) bei 6,6 % der Patienten in der Dupilumab-Gruppe und bei 0,7 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten Fälle von Eosinophilie waren leicht bis mittelschwer und nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Diese Fälle traten nur vorübergehend auf, nahmen mit der Zeit ab und führten nicht zum Absetzen der Behandlung mit Dupilumab.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (EXCURSION) bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die zuvor an der Studie VOYAGE teilgenommen hatten. Von 365 in die Studie EXCURSION eingeschlossenen Patienten wurden 350 über 52 Wochen behandelt und 228 Patienten hatten eine kumulierte Behandlungsdauer von 104 Wochen (VOYAGE und EXCURSION). Das Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab in der Studie EXCURSION entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen.

Eosinophile Ösophagitis

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

In die TREET-Studien (Teile A und B) wurden insgesamt 99 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Kinder von 1 bis 11 Jahre

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 101 Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE (EoE KIDS Teil A) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit EoE vergleichbar.

Insgesamt 98 Patienten, die Teil A der Studie abschlossen, erhielten die Möglichkeit, an einer 36-wöchigen aktiven Behandlungsphase (EoE KIDS Teil B) teilzunehmen. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis Woche 52 war mit dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil vergleichbar.

Langzeitsicherheit

Atopische Dermatitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526, AD-1652 und AD-1539 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2 677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7 %) untersucht; darunter 179 Patienten, die über mindestens 260 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 5 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

Asthma

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der 96-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (TRAVERSE) entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Asthma, die an der 52-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (EXCURSION) teilgenommen haben, entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen.

CRS_wNP

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Erwachsenen mit CRS_wNP nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

Eosinophile Ösophagitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab nach 52 Wochen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (Studie TREET Teil C) und bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren (EoE KIDS Teil B) entsprach im Allgemeinen dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil in den Studien TREET Teile A und B und dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil in EoE KIDS Teil A.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

D-63225 Langen

Tel.: +49 (0) 6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

Website: <http://www.pei.de>

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.

Art und Inhalt des Behältnisses

Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1 Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½ Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1 Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½ Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Der Fertigpen ist entweder mit einer runden Schutzkappe und einem ovalen, von einem Pfeil umrandeten Sichtfenster erhältlich oder mit einer geriffelten, quadratischen Schutzkappe und einem ovalen Sichtfenster ohne Pfeil.

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 6 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze

- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Der Fertigpen ist entweder mit einer runden Schutzkappe und einem ovalen, von einem Pfeil umrandeten Sichtfenster erhältlich oder mit einer geriffelten, quadratischen Schutzkappe und einem ovalen Sichtfenster ohne Pfeil.

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 6 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Dupixent® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis in Zusammenhang stehen bei Patienten mit atopischer Dermatitis	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Wichtige potentielle Risiken		
keine	keine	keine
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	keine
Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [3]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurde die SmPC von Dupixent® (Stand: November 2024) [1, 2], der EPAR und der EU-Risk Management Plan für Dupilumab verwendet [3, 4].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). ; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Sanofi Winthrop Industrie. EU-Risk Management Plan For Dupixent® (Dupilumab). 2024.
4. European Medicines A (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend [1, 2]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) ist November 2024 [1, 2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Aus den Fachinformationen von Dupilumab ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind [1, 2].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version vom 06/2024 verwendet [3].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Zugriff: 11.11.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2024.pdf.