

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------|--|---|
| 1 | Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben ^b | Budesonid |
| 2 | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie ^c unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt | BSC ^{d, e} |

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Erwachsene, die zuvor nicht mit Budesonid behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Budesonid auch nicht infrage kommt, fallen unter Fragestellung 2.
c. Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren gefasst [2].
d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann die symptomatische Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen mit Protonenpumpeninhibitoren angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z. B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden.
e. Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht (Urteil des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).

Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; EoE: eosinophile Ösophagitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Der G-BA hat am 13.04.2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie 2 Wochen nach Einreichung des Dossiers durch den pU (30.03.2023) gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie vom 10.05.2022 war für die gesamte Population eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) als möglichen Komparatoren. Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich jedoch auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Da für keine der beiden vom G-BA benannten Fragestellungen geeigneten Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie EE-1774 und zieht die Studienteile A und B dieser Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab heran. Die vom pU vorgelegten Daten der Studie EE-1774 eignen sich nicht, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EE-1774

Die Studie EE-1774 besteht aus 3 Studienteilen: Bei den Studienteilen A und B, die der pU im Dossier vorlegt, handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Bei Studienteil C handelt es sich um eine offene Verlängerungsstudie, in der die Patientinnen und Patienten, die die Studienteile A oder B abgeschlossen hatten, Dupilumab über eine Dauer von 28 Wochen erhielten. Der pU schließt Studienteil C von der Bewertung aus, da dieser keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

In die Studienteile A und B wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und ≥ 40 kg Körpergewicht mit dokumentierter EoE-Diagnose eingeschlossen. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie unterzogen sich bei der Erstuntersuchung einer Endoskopie mit Biopsien, die ≥ 15 intraepitheliale Eosinophile (eos) pro hochauflösendem Gesichtsfeld (hpf) in mindestens 2 von 3 Ösophagusregionen (proximal, mittig und distal) nachweisen mussten. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem einen Dysphagia-Symptom-Questionnaire-Score (DSQ-Score) von ≥ 10 und mindestens 4 Episoden an Schluckbeschwerden in den letzten 2 Wochen vor Baseline aufweisen. Des Weiteren musste bei den Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn bereits eine 8-wöchige Hochdosis-PPI-Therapie versagt haben.

Nach einer 12-wöchigen Screeningphase erhielten die Patientinnen und Patienten über 24 Wochen entweder Dupilumab oder ein entsprechendes Placebo. In Studienteil A (N = 81) wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Dupilumab (300 mg 1-mal wöchentlich, QW) oder Placebo randomisiert. In Studienteil B (N = 240) wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf eine Behandlung mit Dupilumab (300 mg 1-mal wöchentlich, QW), Dupilumab (300 mg alle 2 Wochen, Q2W) und Placebo randomisiert. Dupilumab wurde im QW-Arm gemäß den Vorgaben der Fachinformation verabreicht. Die Dosierung im Dupilumab-Q2W-Arm entspricht hingegen nicht der Zulassung und ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine stabile Therapie mit PPI, nasalen bzw. inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrienantagonisten erhielten, sollten diese während der gesamten Studiendauer unverändert fortsetzen.

Ko-primäre Endpunkte der Studie waren der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Spitzenwert der Eosinophilen von ≤ 6 eos/hpf zu Woche 24 sowie die Veränderung des DSQ-Gesamtscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1774 nicht umgesetzt

Fragestellung 1 umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine Behandlung mit Budesonid infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid erhalten haben. Der G-BA hat für diese Fragestellung Budesonid als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In den Studienteilen A und B der Studie EE-1774 war eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS) – darunter Budesonid – in den letzten 8 Wochen vor Baseline, sowie während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Der Einsatz von TCS war nur im Rahmen einer Notfalltherapie möglich. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten der Studie EE-1774 in der Vergangenheit bereits Budesonid erhalten haben. Der pU gibt im Dossier nur an wie viele Patientinnen und Patienten in der Vergangenheit insgesamt bereits TCS bekommen hatten (74 % im Placeboarm vs. 69 % im Dupilumab-Arm), darunter werden jedoch sowohl Budesonid als auch Fluticason gezählt. Grundsätzlich war eine regelhafte Behandlung mit Budesonid jedoch gemäß Studienprotokoll in der Studie EE-1774 nicht vorgesehen, weshalb diese – unabhängig von der Frage ob eine Teilpopulation der Studie für Fragestellung 1 abgrenzbar ist – nicht für die Beantwortung dieser Fragestellung geeignet ist.

Fragestellung 2 umfasst Patientinnen und Patienten, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Patientenkollektiv ist Best supportive Care (BSC). In seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verweist der G-BA darauf, dass zur symptomatischen Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen PPI angezeigt sein können.

Neben den oben genannten Einschränkungen in der Hintergrundbehandlung mit TCS war auch die Behandlung mit PPI in der Studie EE-1774 eingeschränkt. Patientinnen und Patienten, die während der Screeningphase eine Hochdosis-PPI-Therapie erhielten, mussten die Behandlung über die gesamte Studiendauer ohne Dosisanpassung fortführen. Alle anderen Patientinnen und Patienten durften während der Studie keine Behandlung mit PPI starten. In der Folge hatten etwa 31 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keinen Zugang zu PPI zur Symptomlinderung. Die restlichen Patientinnen und Patienten (69 %) bekamen während des

Screenings eine Hochdosis-PPI-Therapie, die sie für den gesamten Zeitraum der Studie fortführen mussten. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Bei der Hochdosis-PPI-Therapie handelt es sich jedoch nicht um eine symptomatische Behandlung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß Fachinformation sollten PPI zur symptomatischen Behandlung bei Refluxsymptomen in geringerer Dosierung und für einen kürzeren Behandlungszeitraum eingesetzt werden als es in der Studie der Fall war. Somit war für die Patientinnen und Patienten in der Studie EE-1774 gemäß Studienprotokoll keine adäquate symptomatische Behandlung mit PPI möglich.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist in den vorgelegten Studienteilen A und B der Studie EE-1774 nicht umgesetzt. Somit liegen auch für die Beantwortung von Fragestellung 2 – unabhängig von der Frage ob eine Teilpopulation für Fragestellung 2 abgrenzbar ist – keine geeigneten Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|---|
| 1 | Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben ^b | Budesonid | Zusatznutzen nicht belegt |
| 2 | Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie ^c unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt | BSC ^{d, e} | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Erwachsene, die zuvor nicht mit Budesonid behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Budesonid auch nicht infrage kommt, fallen unter Fragestellung 2.</p> <p>c. Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren gefasst [2].</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann die symptomatische Behandlung von Sodbrennen oder Refluxsymptomen mit Protonenpumpeninhibitoren angezeigt sein. Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z. B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden.</p> <p>e. Im vorliegenden Fall kommen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht (Urteil des BSG vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R).</p> <p>Az.: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; EoE: eosinophile Ösophagitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch</p> | | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.